

UNIVERSITE DE GENEVE
Section de pharmacie
Chimie pharmaceutique

FACULTE DES SCIENCES
Professeur J.M.J. TRONCHET

**DES SUCRES CARBONYLES
CONJUGUES ET SPIROSUCRES :
DE LEURS SYNTHESSES, REARRANGEMENTS
ET PROPRIETES ANTITUMORALES,
ET DE LA REGIO—
ET STEREOSELECTIVITE DES REACTIONS**

THESE

présentée à la faculté des sciences de l'Université de Genève
pour obtenir le grade de docteur ès sciences chimiques

par

Bernard GENTILE

du

GRAND-SACONNEX (Genève)

Thèse No 1903

1978

GENEVE

Editions Médecine et Hygiène

1979

**DES SUCRES CARBONYLES
CONJUGUES ET SPIROSUCRES :
DE LEURS SYNTHESSES, REARRANGEMENTS
ET PROPRIETES ANTITUMORALES,
ET DE LA REGIO—
ET STEREOSELECTIVITE DES REACTIONS**

THESE

présentée à la faculté des sciences de l'Université de Genève
pour obtenir le grade de docteur ès sciences chimiques

par

Bernard GENTILE

du

GRAND-SACONNEX (Genève)

Thèse No 1903

GENEVE
Editions Médecine et Hygiène
1979

La faculté des sciences, sur le préavis de Messieurs J.M.J. Tronchet, professeur ordinaire et directeur de thèse, P. Müller, professeur extraordinaire (Département de chimie organique, Genève) et G. Descotes (Université Claude-Bernard, Lyon), autorise l'impression de la présente thèse, sans exprimer d'opinion sur les propositions qui y sont énoncées.

Genève, le 28 décembre 1978

Le doyen :
Bernard Levrat

Thèse No 1903



Le travail de recherche faisant l'objet de cette thèse, a été effectué de 1972 à 1978 sous la direction du professeur J.M.J. Tronchet dans le Laboratoire de chimie pharmaceutique et organique propédeutique de l'Université de Genève.

Je désire exprimer ici ma profonde reconnaissance au professeur Tronchet qui a su, par son expérience, m'initier à ce travail d'apprenti-sorcier, et qui, par ses précieux conseils et encouragements, m'a permis de réaliser ce travail.

Je tiens à remercier les professeurs G. Descotes (Lyon) et P. Müller (Genève) d'avoir bien voulu accepter de faire partie du jury de cette thèse.

Ma gratitude s'adresse également à tous ceux qui m'ont aidé dans ce travail, et en particulier les docteurs F. Barbalat-Rey et T. Nguyen Xuan pour, respectivement, le calcul des cinétiques et celui effectué au moyen de MINDO/3.

A LA MEMOIRE DE MON PERE

A MA MERE

A MON EPOUSE

*Le chercheur est un être un peu à part
qui s'amuse de choses qui n'amuse pas les autres.*

Robert Naguet

Directeur du Laboratoire de physiologie nerveuse
(Gif-sur-Yvette)

Le Monde, 13 octobre 1976

CH A P I T R E I

INTRODUCTION GENERALE

=====

Les systèmes à carbonyles conjugués sont des synthons simples à synthétiser par réaction de Wittig et qui peuvent être l'objet d'un grand nombre d'études particulières concernant leur synthèse, propriétés et réactivité.

Fixés sur des sucres à hydroxyles bloqués, ces synthons peuvent présenter des propriétés nouvelles dues à l'asymétrie du reste glycosyle, à son encombrement stérique ou à des effets orbitaux proches ou lointains.

La synthèse de sucres à carbonyles conjugués par réaction de Wittig peut elle-même conduire à des observations intéressantes en rapport avec le mécanisme de cette réaction et des phénomènes annexes, tels qu'épimérisation, déconjugaison et isomérisation " cis-trans " par exemple.

Le Chapitre II sera consacré à l'étude de cette réaction au moyen d'ylides stables sur des céto---- et aldéhydo-sucres.

La synthèse d'analogues de la showdomycine du type " méthinologue de C-glycosyle " sera le sujet du Chapitre III, et l'intérêt biologique de certains de ces composés à carbonyle conjugué mis en évidence par certains tests préliminaires effectués par le National Cancer Institut (N.C.I.) dans le cadre des programmes du

National Institut of Health (N.I.H.) américain.

Quelques produits de départ seront aussi décrits au Chapitre IV.

Au cours du Chapitre V, il sera étudié cinétiquement une réaction rarement observée du type " sigmatropique /1,5/" de déconjugaison stéréospécifique d'énones " cis ". Le caractère irréversible de cette réaction qui facilite cette étude est dû à la stabilité particulière des acétals d'énol de sucre formés.

La réactivité des systèmes carbonylés conjugués à double liaison juxtacyclique vis-à-vis d'un dipôle 1,3, le diazométhane, sera testée au Chapitre VI, où il sera mis en évidence pour la première fois l'effet sur la régio-sélectivité de la cycloaddition de l'isométrie géométrique au niveau du synthon sus-mentionné.

La stéréospécificité presque absolue de ces réactions de cycloaddition dipolaires conduisant à des spirosucres est aussi une des caractéristiques de ces molécules encombrées, à haut degré de chiralité. Elle peut être rapprochée de la même stéréospécificité des réactions de cyclisation de binucléophiles démontrée lors de la formation de spirosucres portant un hétérocycle à 5 ou 7 atomes, une étude qui sera décrite au Chapitre VII, et qui sera complétée par deux exemples de réarrangements par oxydation à l'air de ces dérivés, montrant une exceptionnelle rupture du cycle furannosique avec inclusion d'un atome d'azote.

Enfin, le Chapitre VIII traitera de quelques propriétés d'acétals d'énol en rapport avec leur spectre de r.m.n. du carbone-13 et la réactivité d'aldéhydes conjugués de ce type avec des binucléophiles.

CHAPITRE II

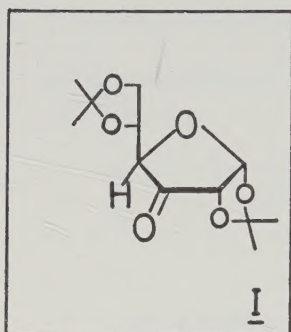
REACTIONS DE WITTIG D'YLIDES STABLES SUR
=====

DES CETO-- ET ALDEHYDOSUCRES .
=====

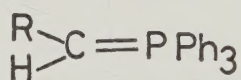
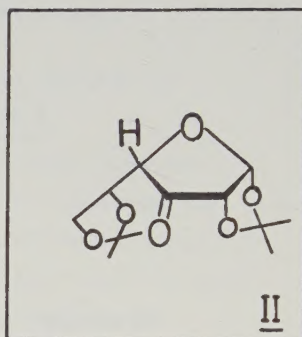
EPIMERISATION , CONTROLES ORBITAIRES ET
=====

STERIQUES EN RELATION AVEC LE MECANISME
=====

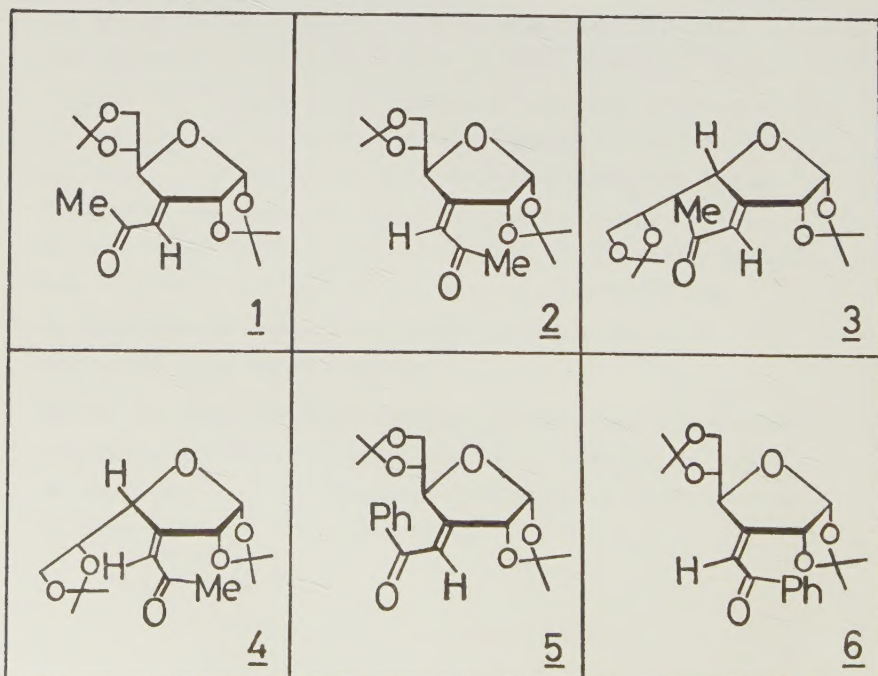
DE LA REACTION .
=====

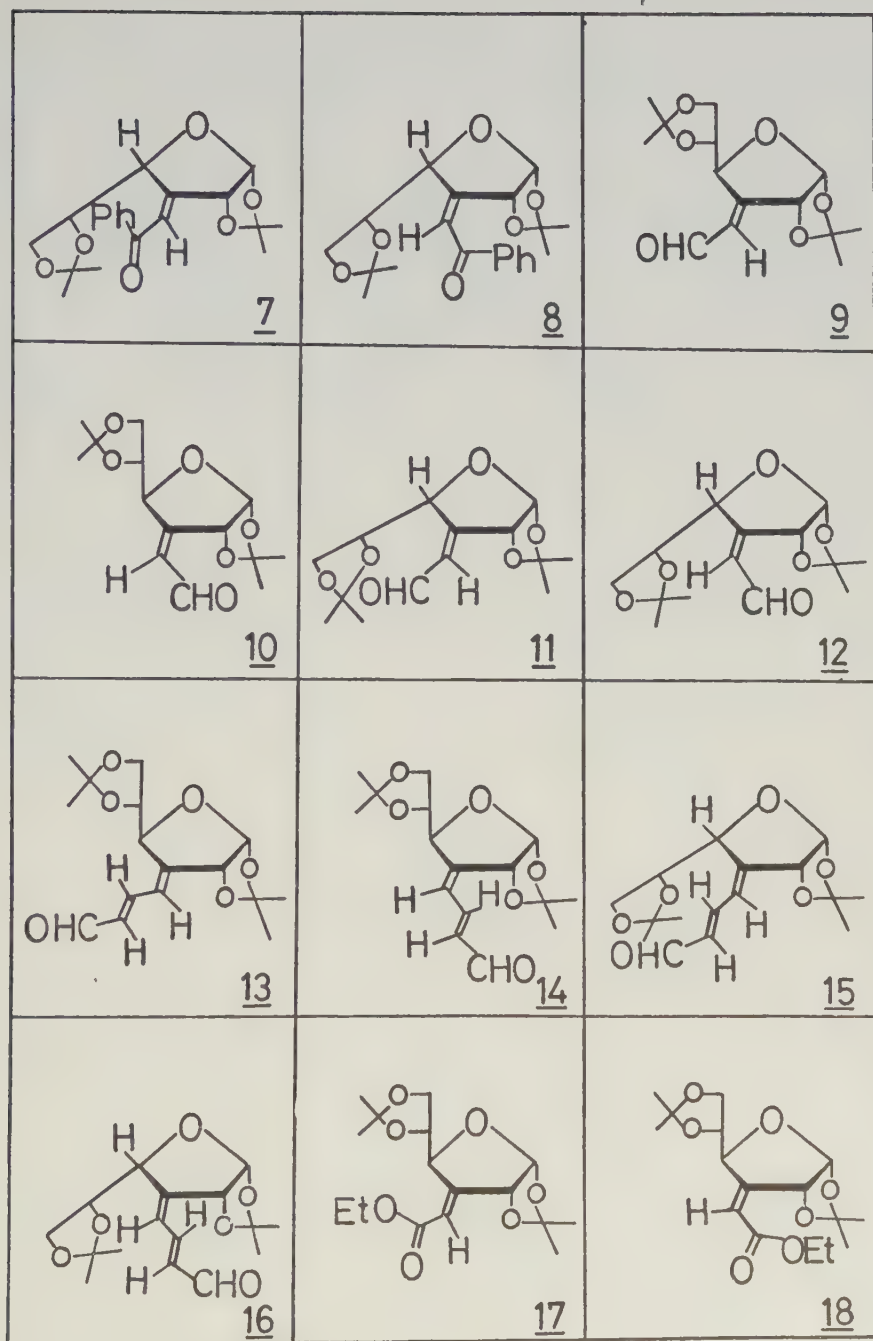


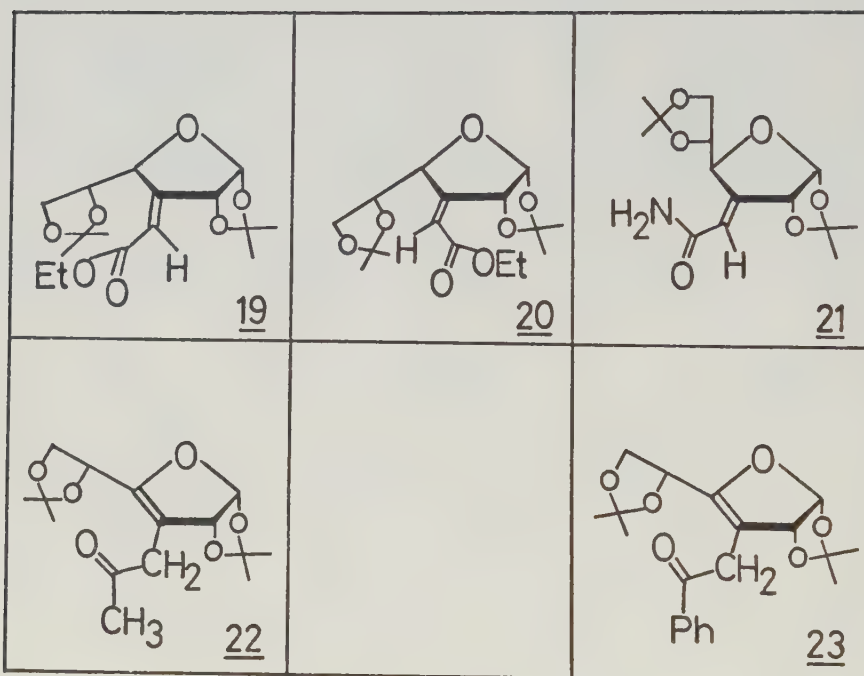
PARTIE 1



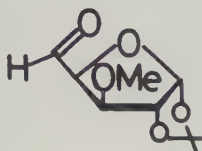
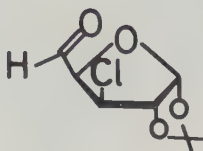
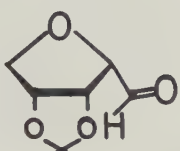
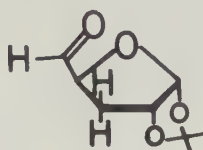
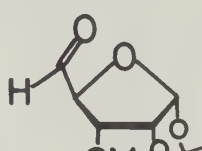
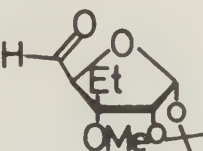
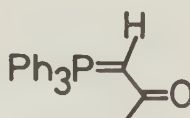
- | | |
|-----------------------|---------------------------------------|
| R = COMe | (Acétyl)méthylènetriphénylphosphorane |
| R = CPh | (Benzoyl)----- |
| R = CHO | (Formyl)----- |
| R = COOEt | (Ethoxycarbonyl)----- |
| R = CONH ₂ | (Aminocarbonyl)----- |

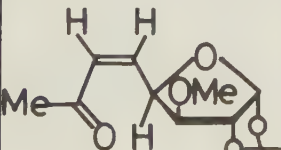
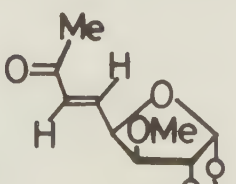
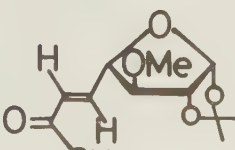


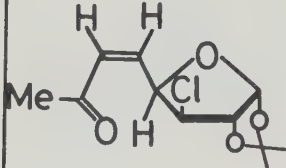
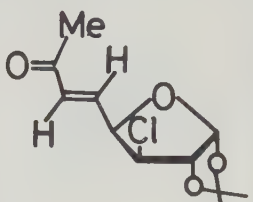
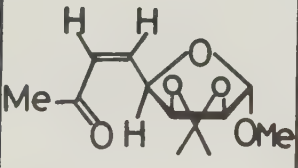
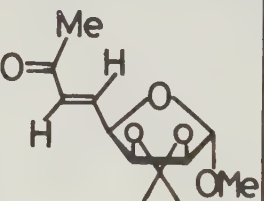
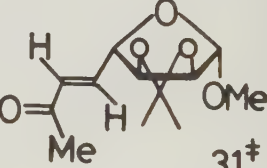
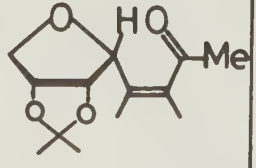
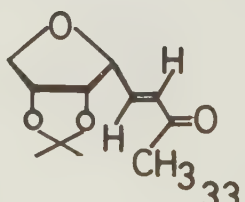
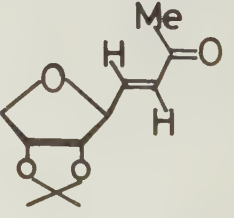
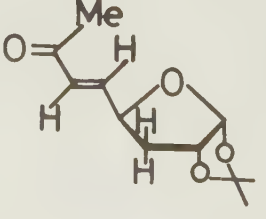
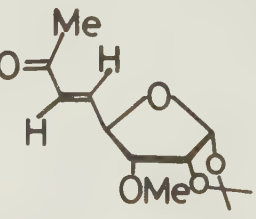
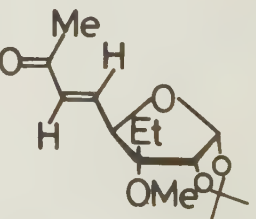




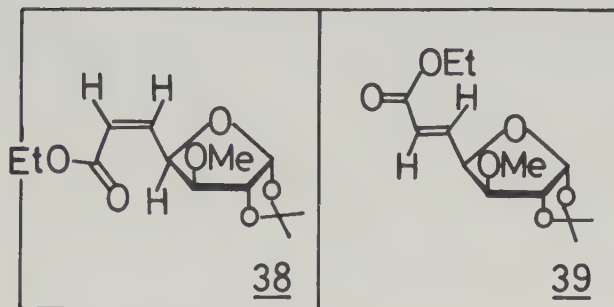
PARTIE 2

 <u>III</u>	 <u>IV</u>	 <u>V</u>
 <u>VI</u>	 <u>VII</u>	 <u>VIII</u>
	 <u>IX</u>	<u>Ylide :</u>  R'=Me (R'=OEt)

 <u>24</u>	 <u>25</u>	 <u>26</u>[†]
---	--	--

 <u>27</u>	 <u>28</u>	
 <u>29</u>	 <u>30</u>	 <u>31</u>[†]
 <u>32</u>	 <u>33</u>	 <u>34</u>[†]
 <u>35</u>	 <u>36</u>	 <u>37</u>

[†] Composés non isolés



II. 1. Introduction =====

II. 1.1. Généralités

La réaction de Wittig est une technique de choix qui permet d'obtenir de forts rendements en produits alkyldénés dans des conditions particulièrement douces lorsqu'elle fait intervenir des ylides stables.

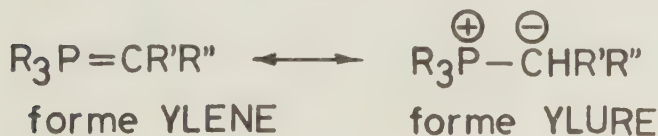
Cette réaction a été utilisée principalement sur des composés à bas degré de chiralité, et l'effet de cette éventuelle chiralité sur le cours de la réaction ou celui de réactions annexes a souvent été attribué à l'encombrement stérique.

Les céto- et aldéhydosucres aux hydroxyles bloqués sont des substrats particulièrement intéressants, puisqu'il est possible d'étudier sur eux le comportement des ylides, et donc l'éventuel effet des différents substituants.

De nombreux cétosucres offrent de plus la particularité intéressante de réagir à température ambiante avec des ylides stables réputés inactifs vis-à-vis des cétones, ylides que l'on recristallise d'ailleurs dans l'acétone.

II. 1.2. Les ylides, leur nature et leur réactivité

Du fait de la possibilité du phosphore de faire participer une de ses orbitales d vide (portant ainsi à dix le nombre d'électrons de valence), ces composés sont plus correctement décrits comme l'hybride de résonance entre la forme ylène et la forme ylure .



La réactivité des ylides est due principalement à la nucléophilicité du carbanion de l'ylide. Celle-ci peut être modulée en stabilisant ou destabilisant les sites chargés, respectivement au moyen de groupements R donateurs d'électrons sur le phosphore et R' ou R'' électroattracteurs sur le carbone ou vice-versa.

Les ylides dérivés de la triphénylphosphine sont classés en trois catégories :

- A / les ylides non stabilisés, générés in situ au moyen d'une base très forte;
- B / les ylides moyennement stabilisés où le groupement R' ou R'' stabilise le carbanion par mésomérie étendue (phényle) ou par l'utilisation d'une orbitale d disponible (SR);
- C / les ylides stabilisés, isolables, que l'on obtient à partir de leur sel de phosphonium avec une base de force moyenne;

Nous ne reviendrons pas dans la discussion qui suit à la description des propriétés des ylides de types A/ et B/, un certain nombre de thèses de notre Institut leur ayant été partiellement consacrées (1)(2)(3)(4)(5)(6) (7).

Les ylides stables

Pour les ylides, en général, le caractère de double liaison partielle de la liaison P-C peut être évalué en mesurant la longueur de la liaison (1,66 à 1,74 Å); ces valeurs se situent entre celle d'une simple liaison (1,86 Å) et celle d'une double liaison (1,66 Å). Des études de structure par rayons X d'ylides stables (ylides α -cétoniques) ont démontré que la contribution de la forme mésomère B (bétaine-ylide), dans laquelle la charge négative du carbanion est délocalisée sur l'oxygène, est particulièrement importante.



Il a été constaté en effet que la liaison C-O est plus longue qu'une double liaison et que la liaison C-C (mesurant 1,35 à 1,36 Å) est considérablement plus courte qu'une simple liaison. D'autre part, la longueur de P-C est notablement supérieure à 1,66 Å (longueur de cette liaison dans l'ylide basique méthylènetriphénylphosphorane). Certaines considérations du même genre peuvent être tirées des spectres infra-rouge en ce qui concerne en particulier les absorptions très caractéristiques du carbonyle, par exemple (8) .

La r.m.n. du proton de différents ylides stables a permis d'étudier le phénomène d'isomérisie *cis-trans*. Bestmann et coll. (9) (10) et Walker et coll. (11) ont souligné la présence des isomères cis et trans du (méthoxycarbonyl)- et (formyl)méthylènetriphénylphosphorane, tandis que les ylides cétoniques ne se trouvent que sous la forme cis .

II. 1.3. Le mécanisme classique de la réaction de Wittig

Depuis 1953, année des premiers travaux de Wittig (12), la réaction qui porte le nom de ce dernier a été le sujet d'un très grand nombre de travaux théoriques. Le mécanisme proposé à l'origine par Wittig n'a toutefois pas subi de modification importante.

L'attaque du carbanion de l'ylide sur le centre électrophile du carbonyle conduit à une bétaine intermédiaire qui se cyclise en formant un oxaphosphétane; celui-ci se décompose par la suite en alcène et oxyde de triphénylphosphine .

Après élimination de l'oxyde de triphénylphosphine, la bétaine thréo conduit à l'isomère trans et la bétaine érythro à l'isomère cis. Sans artifice expérimental, il n'y a pas d'équilibration directe des bétaines (14); par contre la réversibilité de leur formation (réversion) est un phénomène connu et démontré plus d'une fois. Si les ylides non stabilisés produisent principalement l'isomère cis (contrôle cinétique), les ylides stables, permettant une équilibration des bétaines par réversion, favorisent en général l'oléfine trans (contrôle thermodynamique).

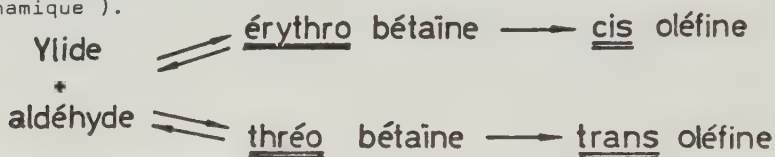
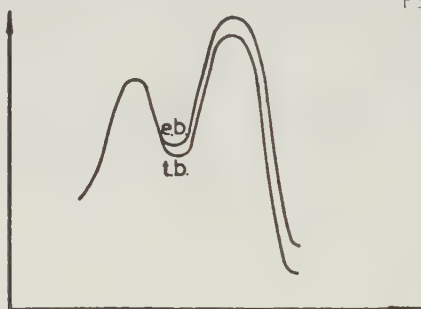
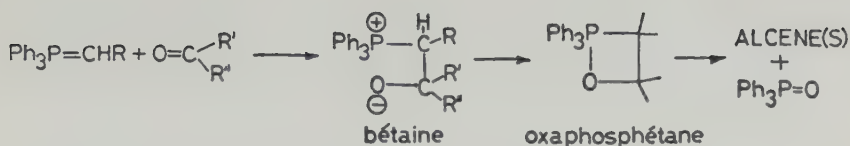


Fig. II.1.



II. 1.4. Un mécanisme remis en question ?

Si la réaction de Wittig est devenue la méthode d'alkylidénation la plus utilisée (15), aux nombreuses applications industrielles (16), son mécanisme peut encore réserver des surprises. Alors que récemment encore l'existence de la bétaine en temps qu'intermédiaire n'était contestée (elle avait pu être isolée dans le cas d'ylides instables et avait été utilisée pour étudier le mécanisme de la réaction), l'oxaphosphétane restait un intermédiaire hypothétique. Depuis, ce dernier a été mis en évidence au moyen de la r.m.n. dans le cas d'ylides instables (17) (18).



Plusieurs bétaines stabilisées ont été isolées, et d'autres, moins stables, ont été transformées en sel d'hydroxyphosphonium. De plus, des bétaines synthétisées par d'autres voies conduisent aux produits de la réaction de Wittig. Des produits de réarrangements ont aussi pu être isolés (13) :



L'attaque d'un nucléophile chiral sur un centre prochiral (aldéhydique ou cétonique) conduit à deux diastéréo-isomères : si celui-ci est un ylide, ceux-là seront les bétaines thréo et érythro.

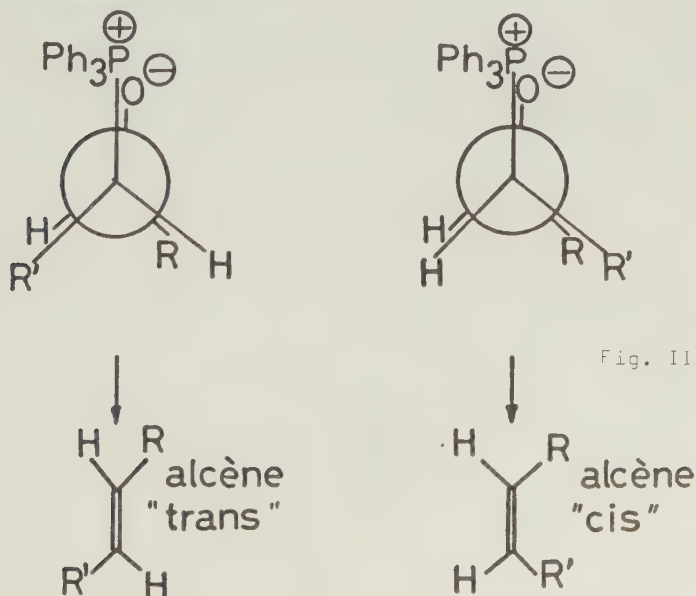


Fig. II.2.

Le mécanisme en deux étapes admis unanimement est aujourd'hui remis en question pour les ylides instables, Vedejs et Snoble (17) ayant proposé en 1973 un mécanisme concerté $\pi^2_a + \pi^2_s$ qui permet d'expliquer la haute stéréosélectivité cis de la réaction. L'approche des deux réactifs se ferait selon deux plans perpendiculaires (fig. II.3.). La stéréosélectivité cis est expliquée par l'arrangement stérique le plus stable à l'état de transition :

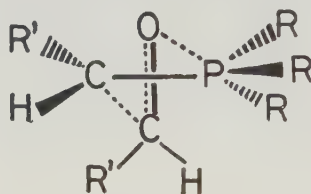


Fig. II.3.

Cette hypothèse très élégante d'une réaction thermique en une étape, interdite par la symétrie, a été favorablement accueillie parmi les chimistes travaillant avec les ylides. Elle pose cependant un problème théorique que l'on ne peut négliger. Selon Epiotis (19), la grandeur de la stabilisation électronique de l'état de transition pour ce type de cycloaddition ($2s + 2a$) est très petite du fait de la grande différence d'énergie des niveaux orbitales; et le complexe est de plus destabilisé par effet stérique. Une telle cycloaddition, selon Epiotis, pourrait être dominée par un mécanisme diradicalaire. Or aucun radical n'est détectable par e.s.r. (20). De plus, il est peu probable selon Griese, Schoch et Rüchardt (20) que les règles de Woodward-Hoffmann (21), dans leur forme simple, soient applicables à un système aussi perturbé (22) .

L'hypothèse de Vedejs et Snoble proposée pour les ylides instables garde cependant toute sa valeur et va enfin permettre de relancer la recherche théorique pour une meilleure compréhension du mécanisme de la réaction de Wittig, car l'hypothèse de ces auteurs est en accord avec l'absence d'effet majeur du solvant, une valeur positive, mais faible de la constante ρ de Hammett et la stéréosélecti-

-vité de la réaction.

Aujourd'hui, alors que l'oxaphosphétane a été mis en évidence, l'existence, ou au moins l'importance, des bétaines (voie de garage ?) semble être mise en cause. Si elles paraissent moins stables que l'oxaphosphétane elles semblent exister pourtant (23) .

II. 1.5. Les ylides stabilisés et le mécanisme de la réaction de Wittig

Est-il encore défendable de classer les ylides selon les trois catégories décrites plus haut ?

Le mécanisme en un stade est-il applicable aux ylides stables ?

A ces deux questions, il n'est pas de réponse parfaitement satisfaisante. On ne peut que constater ceci :

-- alors que l'effet du solvant est nul (24) au cours de la réaction des ylides instables, en l'absence de sel, en ce qui concerne la stéréosélectivité particulière-ment, voire la vitesse de réaction, il n'en est pas de même avec les ylides stables pour lesquels ces deux derniers paramètres varient notablement selon la nature et la polarité du solvant;

-- la valeur du ρ de Hammett inférieure à 1 pour les ylides instables, ne semble plus compatible avec une réaction concertée, même très asynchrone, pour les ylides stables, le ρ valant 2,5 à 2,9 (série de benzaldéhydes substitués en para) .

Enfin, très récemment, constatant que le principe de Réactivité-Sélectivité (25) n'est pas applicable à la réaction de Wittig, Giese et coll. (20) proposent la formation en une étape de l'oxaphosphétane par un arrangement coplanaire des centres réactionnels, l'état de transition étant le plus souvent trapézoïdal, du type A ou B (fig. II.4.), selon l'avancement de la formation des

liaisons, cette dernière dépendant de la stabilisation des centres et de l'activation des centres chargés.

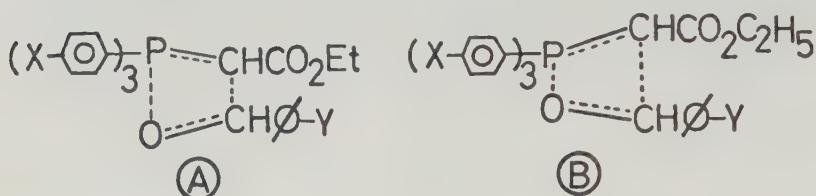


Fig. II.4.

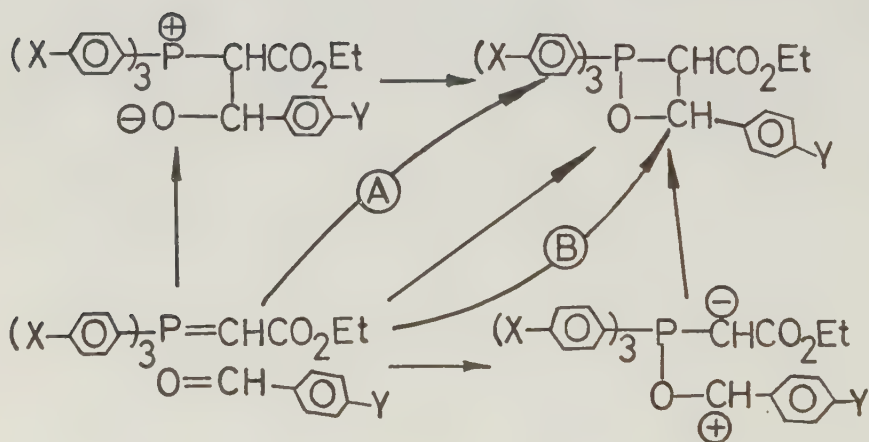


Fig. II.5.

" Le principe de la continuité de phase qui est une extension des méthodes de Woodward et Hoffmann ne requérant pas de symétrie ou un diagramme de corrélation construit directement, montrent que le passage concerté de $P=C + C=O$ à $P=O + C=C$ n'est pas interdit " (22) .

L'hypothèse de la formation dans certains cas de la liaison P-O avant celle de la liaison C-C avait déjà été proposée par Bergelson et coll. (26). Cependant, en l'absence d'effet stabilisateur particulier l'attaque, dans une première phase, de l'oxygène sur le phosphore est moins probable que celle de l'anion carboné de l'ylide sur le centre électrophile du carbonyle.

Les formes bétainiques constituent le cas extrême

d'asynchronisme. On pourrait peut-être ajouter au schéma de la réaction (fig. II.5.) l'ouverture de l'oxaphosphé-
-tane en bétaine stabilisée.

Si l'on veut considérer ce mécanisme comme probable, il est nécessaire de ne pas oublier l'effet important du sol-
-vant et la valeur énorme de la constante ρ de Hammett, qui montrent que la réaction a un caractère nucléophile et polaire évident, et pour le moins un caractère asynchrone à la limite d'un mécanisme concerté.

Nos résultats observés en chimie des sucres que nous expo-
-serons plus bas (épimérisation, contrôle de la formation de l'isomère cis dans certains cas précis) ne nous sem-
-blent explicables que si l'on admet la présence de
bétaïnes stabilisées .

II. 1.6. Le phénomène d'épimérisation en chimie des sucres

Ce phénomène est souvent observé en présence d'une base, la position la plus fréquente étant celle du carbone non anomérique portant l'oxygène du cycle lorsqu'un carbonyle adjacent augmente l'acidité de l'hydrogène concerné (cas de la cétone ribo (3) et des aldéhydes D-érythro et L-thréo (27)).

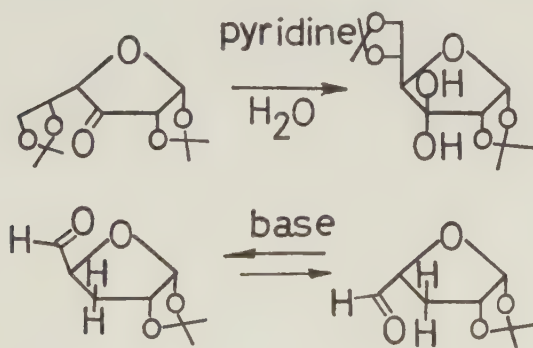


Fig. II.6.

Lorsque le carbone C-3 porte un groupement sortant (même mauvais), l'élimination avec formation d'un acétal d'énol

(à double liaison intracyclique) est favorisée par rapport à l'épimérisation.

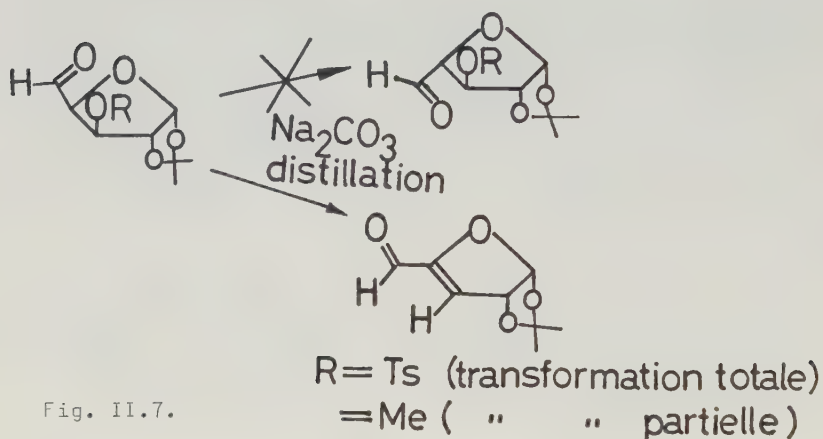
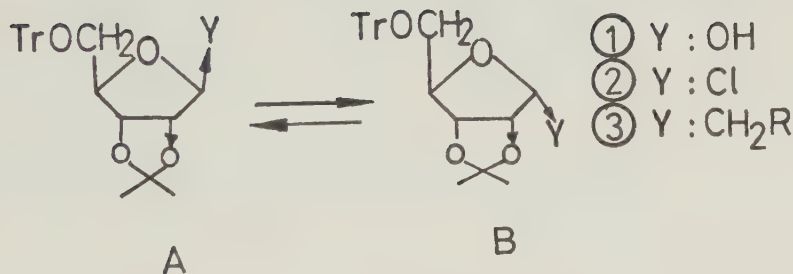
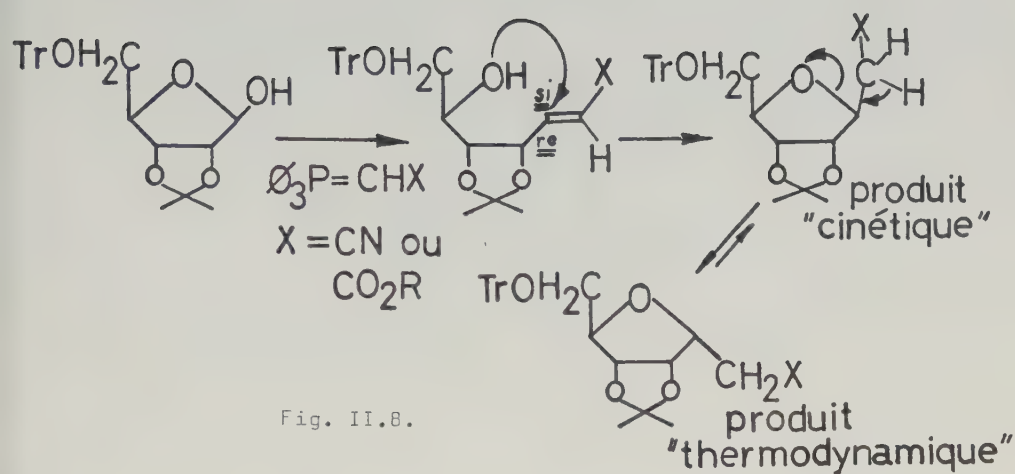


Fig. II.7.

Si l'anomérisation dans le domaine des sucres est un phénomène bien connu qui a été intensivement étudié, principalement avec des pyranoses (pour une revue : (28)), l'épimérisation, sur le carbone autre que le carbone anomérique, est encore à notre connaissance un phénomène parasite mal connu, spécialement en ce qui concerne son contrôle.

Une épimérisation à mi-chemin de l'anomérisation a été particulièrement bien étudiée ces dernières années : Moffatt et Ohrui ont décrit récemment (29) (30) que lors de réactions de cyclisation suivant celles d'alkylidénation d'aldoses, le produit cinétique est obtenu par cyclisation de Michael sur l'alcène trans par la face si (31) . Une catalyse basique permet d'obtenir presque exclusivement le produit thermodynamique de configuration absolue R .

Et c'est essentiellement sur la base d'une étude conformationnelle et stérique que Ohrui explique ce phénomène inattendu (fig. II.8. et II.9.) .



Si le moment dipolaire en C-1 en direction du substituant est négligeable (cas de l'équilibre A ----- B / 3 /, la forme B est favorisée, et la conformation, selon Stoddart (32) ¹E domine ⁰E ou E₄ qui sont les conformations privilégiées de A.

Dans le cas des équilibres A ----- B / 1 / et / 2 /, la configuration A est favorisée pour des raisons d'interactions dipolaires : dans ce cas le cycle furannosique doit adopter

une conformation où domine la forme E_4 .

On trouve un cas identique et encore plus spectaculaire : celui de l'épimère de configuration R dérivé du 2,3:5,6-di-O-isopropylidène-mannofurannose, le produit thermodynamique qui adopte une conformation E_0 .

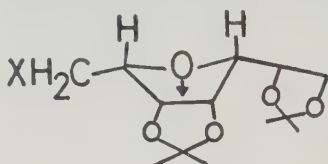


Fig. II.10.

Il existe aussi dans la littérature au moins un exemple d'épimérisation baso-catalysée d'un groupement qui ne se trouve pas sur le carbone portant l'oxygène du cycle furannique (33) : figure II.11.

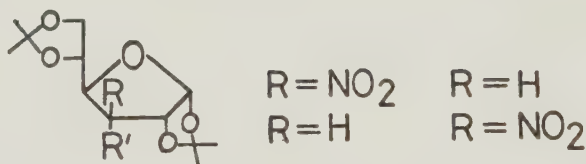


Fig. II.11.

II. 1.7. Le phénomène d'épimérisation pendant la réaction de Wittig

Ce phénomène d'épimérisation, qui a lieu durant la réaction de Wittig avec certains ylides, est d'une nature tout à fait particulière et ne peut être assimilé à une simple réaction acide-base. Pour le moins, on est obligé d'admettre que l'ylide a la propriété de diriger l'épimérisation.

Alors que la cétone I peut être obtenue directement à partir de son épimère en C-4 II , l'inverse n'est pas possible . Cependant l'épimérisation provoquée par certains ylides n'a lieu qu'à partir de la cétone D-ribo I (seule excep-

-tion observée : l'ylide (formyl)méthylènetriphénylphos-
-phorane capable d'induire cette isomérisation dans les
deux sens : voir plus bas).

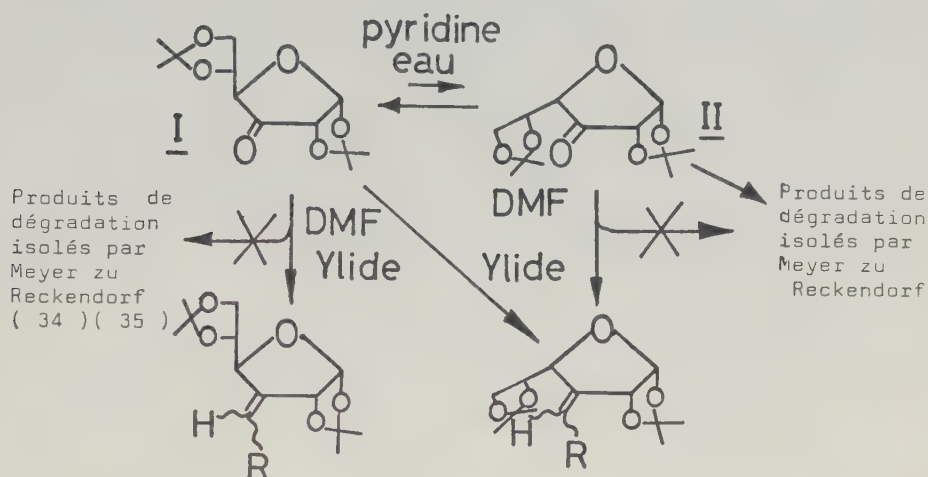


Fig. II.12.

De plus, les produits de dégradation des cétosucres obtenus par Meyer zu Reckendorf et coll. (34) (35) et Bourgeois (3), l'énone et son dimère (fig. II.13.) ne sont jamais observables lors d'une réaction de Wittig dans des conditions expérimentales favorisant l'épimérisation. Ces produits de dégradation sont pourtant suffisamment stables pour être observés (r.m.n.) quand ils se forment en présence d'une base forte.

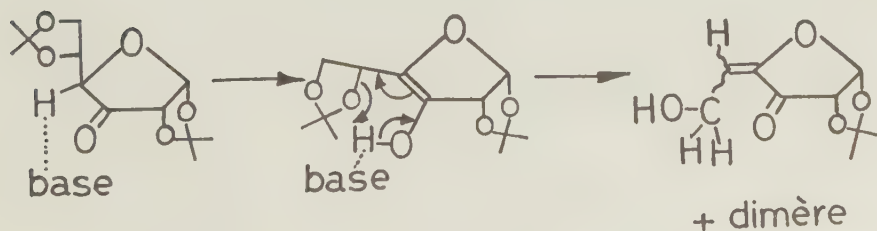


Fig. II.13.

Des analogues de ces corps ont été observés lors de la synthèse de spirosucres au moyen de la cétone I et des bi-nucléophiles (voir chapitre VII). En l'absence de proton, comme c'est le cas lors des réactions d'alkylidénation dans un solvant polaire aprotique qui ne stabilise pas l'anion formé, une cétone ayant perdu un proton évoluerait directement vers ces produits de dégradation pour lesquels on peut proposer le mécanisme cyclique décrit ci-dessus.

L'intervention d'un mécanisme plus élaboré lors de la réaction de Wittig est donc à envisager, puisque, de plus, une forte basicité de l'ylide n'est une condition ni nécessaire ni suffisante (voir plus bas).

Une contribution importante à la compréhension du phénomène étudié dans notre Institut est à mettre au compte de Bourgeois (3) : ce chapitre s'inscrit dans le prolongement de son travail.

On peut dire grossièrement que la basicité des ylides diminue au fur et à mesure que la stabilisation de la charge négative de la forme ylure augmente.

On pourrait donc s'attendre à ce qu'un ylide instable (donc très basique) soit un agent d'épimérisation efficace.

Or ni le méthylènetriphénylphosphorane (36)(3) ni les (halogéno)méthylènetriphénylphosphoranes (5)(3) ne provoquent d'épimérisation. Cependant les ylides partiellement stabilisés sont capables d'induire la formation d'une forte proportion des deux isomères géométriques, épimères en C-4 . Enfin, avec le (cyano)méthylènetriphénylphosphorane, aucune épimérisation n'est observée (fig. II.14.).

Une explication partielle plus ou moins satisfaisante peut évoquer une éventuelle incapacité de l'ylide très basique de rendre le proton arraché, le sucre intermédiaire se dégradant partiellement dans le milieu ... ce qui ne serait pas le cas des ylides partiellement stabilisés ; quant aux ylides stables, ils ne seraient pas suffisamment

basiques pour induire ce phénomène d'épimérisation ((cyano)-
-méthylènetriphénylphosphorane) : c'est l'explication don-
-née par Bourgeois.

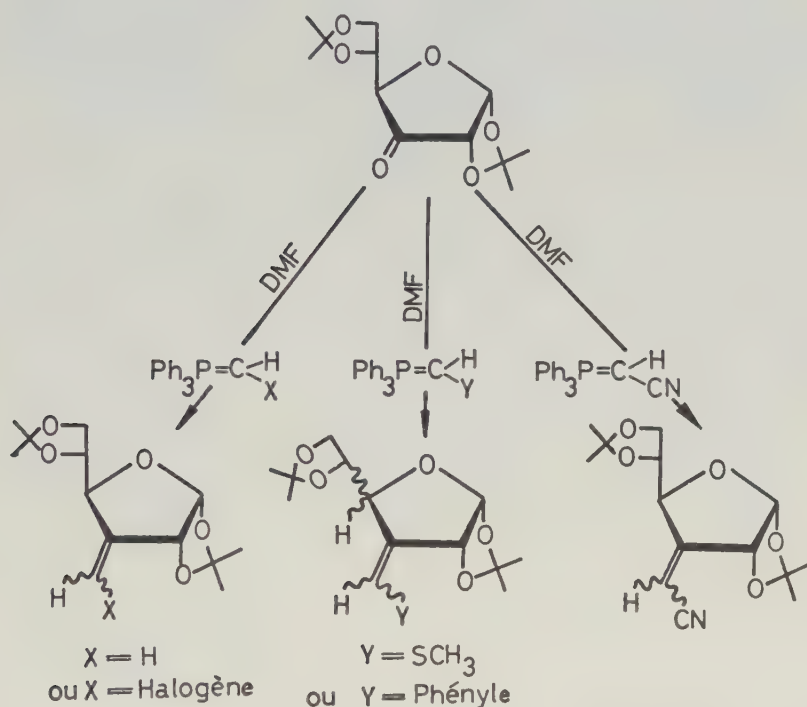


Fig. II.14.

Concernant le mécanisme de la réaction, il ressort du tra-
-vail de ce dernier une forte présomption que l'épiméri-
-sation a lieu alors que l'ylide est fixé sur le sucre et
que celle-ci ne peut avoir lieu après la réaction, que la
réversion des bêtaïnes est bien un phénomène réel et que,
malgré le "scrambling" bien connu du deutérium en chimie
des ylides, un marquage réussi permet de penser qu'un
mécanisme très élaboré est à imaginer.

De plus, l'impossibilité d'équilibration basique directe
des céto-sucres avant la réaction est un fait acquis.

Après avoir exclu l'hypothèse selon laquelle l'oxanion des

bétaïnes puisse arracher le proton H-4 (fig. II.15.) ...

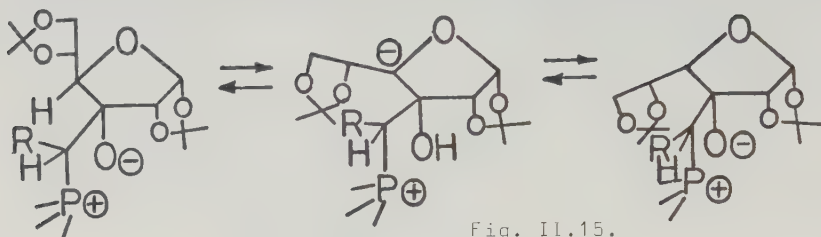


Fig. II.15.

... exclu aussi l'ouverture de l'oxaphosphétane qui conduirait à la formation d'une quantité non négligeable de produit alkylidéné avec double liaison intracyclique (produit jamais observé lors d'une réaction de Wittig) ...

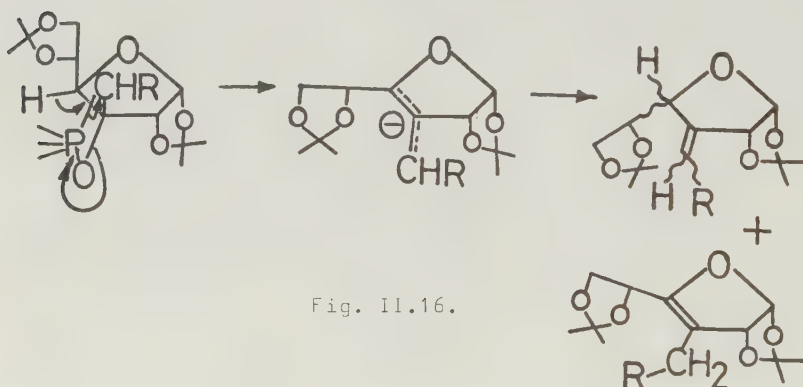


Fig. II.16.

... Bourgeois et Cottet, dans leur travail de thèse (3) (6), discutent et proposent deux mécanismes qui ont à notre avis un grand défaut, celui de faire intervenir un intermédiaire de réaction ayant une structure d'acétal d'énol (fig. II.17. et fig. II.18.).

A l'exception de l'énol des cétones I et II qui n'est pas suffisamment stable, tout autre intermédiaire du type "acétal d'énol", portant une double liaison intracyclique est à rejeter pour des raisons électroniques, car une attaque nucléophile sur C-3 et/ou électrophile sur C-4 est problématique à cause de la nature électronique de cette classe de composés au niveau de la double liaison, l'oxygène du cycle furannique intervenant par résonance et

effet inductif (voir les spectres de r.m.n. du ^{13}C d'acétals d'énol : chapitre VIII).

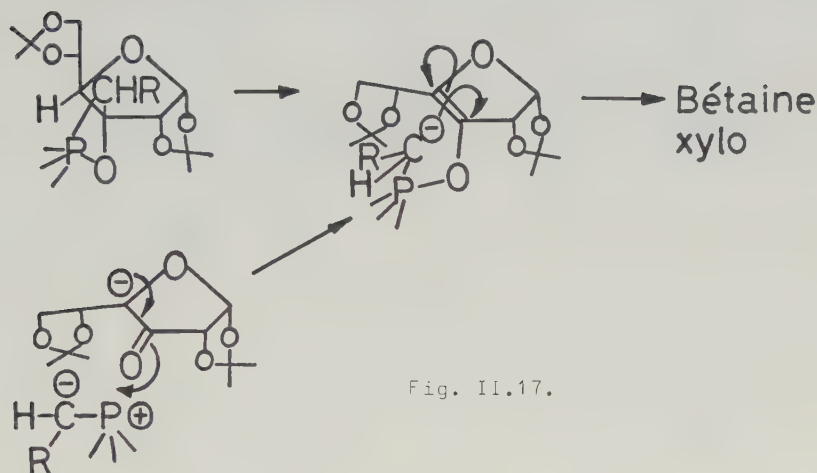


Fig. II.17.

Même le mécanisme "intime" d'addition proposé est à notre avis insoutenable, la densité électronique au niveau des deux carbones hybridés sp^2 étant approximativement semblable dans l'hypothèse la plus favorable à ce mécanisme : en fait, le carbone C-3 est sans doute toujours plus riche en électrons que C-4.

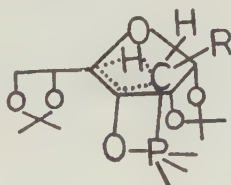


Fig. II.18.

N'oublions pas, de plus, l'extraordinaire stabilité thermodynamique de ces acétals d'énol capables de "surmonter" ... une déconjugaison d'énone (fig. II.19.) (voir réactions basiques et sigmatropiques : chapitre V), ... et même en plus, le facteur négatif que représente la formation d'un produit à double liaison juxtacyclique sur un cycle furannique, et à partir d'une énone conjuguée, (voir le principe de Brown (37) (38) (39) (40)) (fig. II.20.) .

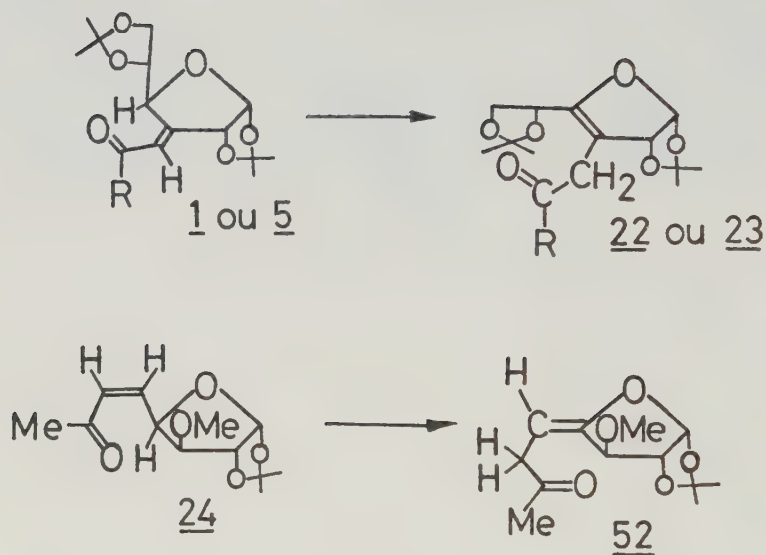


Fig. II.20.

L'observation que certaines ylides carbonylés, au moins aussi stables que le (cyano)méthylènetriphénylphosphorane, induisent le phénomène d'épimérisation nous a fait adopter une autre explication qui a l'avantage d'être consistante à l'analyse de tous les résultats obtenus jusqu'ici.

Ainsi que nous le verrons plus bas, loin d'être néfaste à l'épimérisation, la résonance qui stabilise l'ylide est une condition nécessaire, qui n'est cependant pas suffisante, puisque la topologie de la bétaine intermédiaire et certains facteurs électroniques sont aussi nécessaires (voir paragraphe II. 4.) .

II. 2. La réaction des cétosucres I et II avec des
=====
ylides stables carbonylés
=====

II. 2.1. Généralités

Cinq ylides ont été testés sur les deux cétosucres, épimères en C-4.

Des résultats assez différents ont été obtenus qui semblent particulièrement caractéristiques de chacun des composés utilisés.

Des observations d'épimérisations surprenantes sont à l'origine d'une extension de l'étude à des aldéhydoses (seconde partie de ce chapitre II).

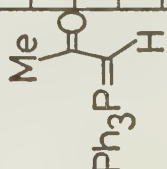
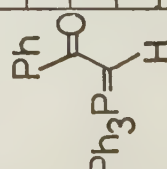
D'autre part, l'observation de phénomène de déconjugaison, indépendant de la réaction de Wittig, nous a amené à étudier cinétiquement ce type de réarrangement presque inconnu (voir chapitre V) .

II. 2.2. Exposé des résultats

II. 2.2.1. Principe de la technique utilisée

Les furannos-3-uloses ribo et xylo (3) et les ylides ont été préparés selon des méthodes désormais classiques. Les réactions ont été effectuées selon les conditions spécifiées dans les tableaux II.1. , II.2. et II.3. . Sauf indication contraire, le solvant est évaporé après la réaction, sous pression réduite, et le résidu repris par du 2-isopropoxypropane (éther diisopropylique). Après concentration, le résidu est fractionné sur colonne sèche de gel de silice ou isolé par c.c.p. . Les rendements indiqués sont les rendements globaux de produits purs, analysés par r.m.n. et c.g.l. .

les cétosucres I et II

Ylide(a)	Cétosucres	Solvant	Température (durée, h) °C	Rendement global	Produits obtenus (%)				
	<u>I</u>	C6H6	20 (96)	84	1	2	3	4	22
	<u>I</u>	C6H6	80 (12)	86	23	69			8
	<u>I</u>	CHCl3	20 (120)	91	32	62	2	4	
	<u>I</u>	Me2NCHO	20 (96)	75	26	39	14	21	
	<u>II</u>	C6H6	20 (96)	75			40	60	
	<u>II</u>	CHCl3	20 (96)	92			40	60	
	<u>II</u>	Me2NCHO	20 (144)	73			45	55	
	<u>I</u>	C6H6	80 (6)	81	5	6	7	8	23
	<u>I</u>	CHCl3	50 (10)	55	traces	80			20
	<u>I</u>	CHCl3	20 (120)	81	36	64			
	<u>I</u>	Me2NCHO	20 (120)	52	17	75	7	1	
	<u>II</u>	C6H6	20 (120)	59	35	50	13	2	traces
	<u>II</u>	CHCl3	20 (144)	83			80	20	

(a) Trois équivalents d'ylide pour un équivalent de I ou II

Action des ylides (éthoxycarbonyl)—— et (aminocarbonyl)méthylène—
triphénylphosphorane sur les cétosucres I et II

Ylide ^(a)	Cétosucres	Solvant	Température (durée, h) °C	Rdt global	Produits obtenus			
	<u>I</u>	C ₆ H ₆	80 (1)	82,5	17	18	19	20
$\text{Ph}_3\text{P}=\text{CH}-\text{C}(=\text{O})\text{OEt}$	<u>I</u>	CHCl ₃	20(120)	92	21	79		
	<u>I</u>	Me ₂ NCHO	20(24)	76	25	75		
	<u>I</u>	Me ₂ NCHO	-24(130);20(3)	73	20	73	7	traces
	<u>II</u>	C ₆ H ₆	80(3)	84			87	13
	<u>II</u>	CHCl ₃	20(130)	87			86	14
					21			
$\text{Ph}_3\text{P}=\text{CH}-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$	<u>I</u>	Me ₂ NCHO			~100			

(a) Trois équivalents d'ylide pour un équivalent de I ou II

Tableau II.2.

Action de l'ylide (formyl)méthylène-triphénylphosphorane sur les céto-sucres
I et II

Ylide ^(a)	Céto-su- -cre	Solvant	Température (durée, h) °C	Rdt. global	Produits obtenus (%)									
					9	10	11	12	13	14	15	16		
3	I	C ₆ H ₆	80 (10)	81	10	64			5	21				
3	I	CHCl ₃	20 (120)	72	15	32	12	30			7	4		
10	I	C ₆ H ₆	80 (11)	78	0	8			30	62				
3	II	C ₆ H ₆	80 (16)	74,5	<1	5			1	5	49	39		
1,5	II	C ₆ H ₆	20 (120)	75 ^(b)	~1	5	48	24			16	6		
1,5	II	CHCl ₃	20 (120)	84,5	~4	12	19	11		3	33	18		
1	II	CHCl ₃	20 (120)	79 ^(b)	2	5	34	22			23	14		

a) nombre d'équivalents d'ylide pour un équivalent de furanosucose
b) rendement calculé en tenant compte de la présence dans le milieu réactionnel d'environ cinq % de II n'ayant pas réagi

Tableau II.3.

II. 2.3. Discussion des résultats

II. 2.3.1. Observations concernant la réaction de Wittig

A / Le phénomène d'épimérisation (fig. II.21 et fig. II.22.)

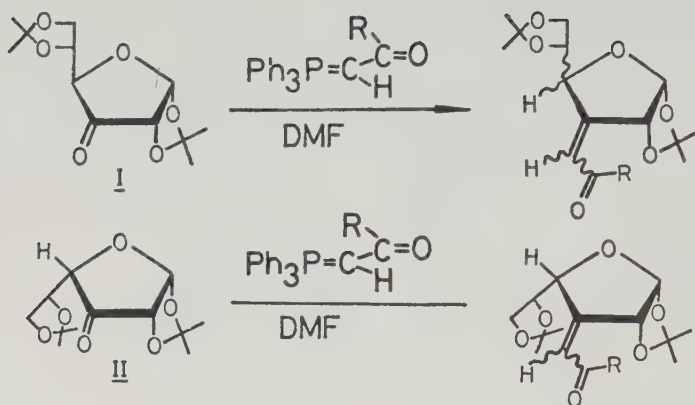
On peut résumer les résultats de la façon suivante :

- Certains ylides stables sont capables d'induire une épimérisation. Alors qu'avec l'(acétyl)méthylènetriphénylphosphorane et le (benzoyl)méthylènetriphénylphosphorane une transformation exclusivement ribo -----> xylo est observée, le (formyl)méthylènetriphénylphosphorane est le seul ylide qui favorise et conduit l'épimérisation dans les deux sens, donc à partir des deux céto-sucres.
- Pour observer une épimérisation avec l'(éthoxycarbonyl)-méthylènetriphénylphosphorane, il est nécessaire de diminuer la vitesse de la réaction en abaissant la température .
- Quant à l'(aminocarbonyl)méthylènetriphénylphosphorane, il donne exclusivement l'isomère de configuration E ribo à partir de I . Cette dernière réaction n'a cependant pas été étudiée d'une façon approfondie.

B / Double alkyldénation (fig. II.22.)

Une seconde alkyldénation a lieu avec l'ylide (formyl)-méthylènetriphénylphosphorane qui commence avant que la cétone de départ soit totalement consommée.

Toutefois, même en présence d'un fort excès d'ylide (neuf équivalents), il n'est pas noté de troisième alkyldénation.



R	EPIMERISATION	
	Ribo→Xylo	Xylo→Ribo
Me	25%	o
Ph	15%	o
OEt	• o	o
NH ₂	o	o

* 7%
à -24°C

Fig. II.21.

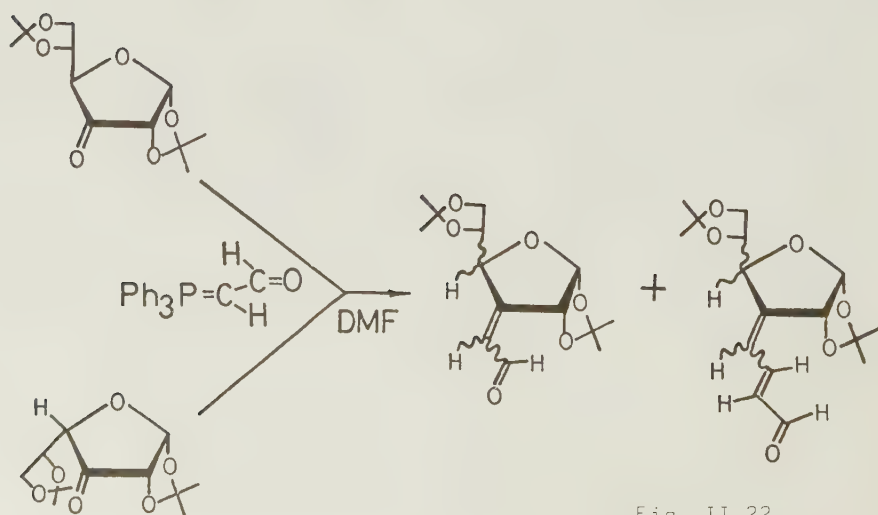


Fig. II.22.

C / La nature du solvant et le rapport $\underline{\underline{E}} / \underline{\underline{Z}}$ des
isomères

La nature du solvant, qui n'a pas d'effet sur le rapport $\underline{\underline{E}}/\underline{\underline{Z}}$ et la vitesse de réaction dans le cas des ylides instables (en l'absence de sel (14)), joue un rôle important lorsque l'ylide est stabilisé.

Dans un solvant polaire aprotique, la formation de l'isomère de configuration $\underline{\underline{E}}$ à partir de la cétone $\underline{\underline{I}}$ est favorisée, par rapport à la réaction dans le benzène de même que l'épimérisation.

Ce rapport $\underline{\underline{E}}/\underline{\underline{Z}}$ semble cependant diminuer dans le DMF pour les produits ribo lorsque l'on passe de la série (amino-carbonyl)méthylène à la série (éthoxycarbonyl)méthylène : cela pourrait être dû à l'augmentation de l'interaction stérique et électronique du groupement R variant avec la partie C-4 - C-6 du sucre .

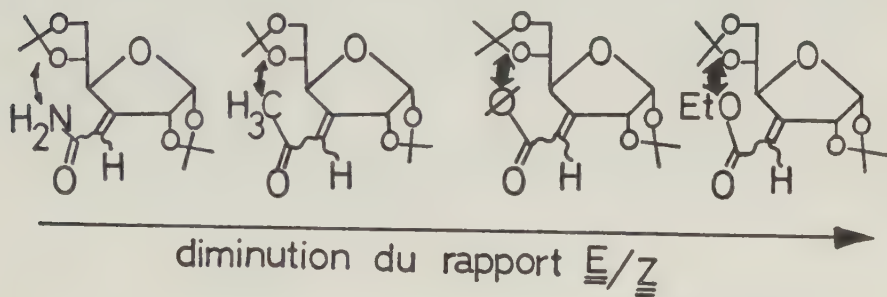


Fig. 11.23.

Le rapport $\underline{\underline{E}}/\underline{\underline{Z}}$ des produits xylo provenant de l'épimérisation et celui des composés formés lors de la réaction de Wittig sur la cétone xylo $\underline{\underline{II}}$ sont en première approximation identiques.

L'effet de la polarité du solvant sur le rapport $\underline{\underline{E}}/\underline{\underline{Z}}$ dans les séries ribo et xylo est cependant très différent, puisque ce rapport passe, par exemple, pour les sucres (acétyl)méthyléniques xylo de 40/60 dans le benzène à 45/55 dans le DMF. Cette faible augmentation de la proportion de l'isomère $\underline{\underline{E}}$ est sans doute à mettre en relation

avec un phénomène de réversion des bétaines moins important dans la série xylo que dans la série ribo et aussi avec l'absence d'épimérisation dans le sens xylo → ribo (pour les mêmes raisons).

La conformation originale ${}^1T_2$ qu'adoptent les isomères E xylo , une conformation qui tend à minimiser l'interaction avec le cycle dioxolanne fixé en C-4 du cycle furannique, est à mettre en relation avec les résultats qui montrent l'augmentation du rapport E/Z quand l'interaction stérique ou électronique augmente du côté de l'isopropylidène fixé aux oxygènes des carbones 1 et 2 .

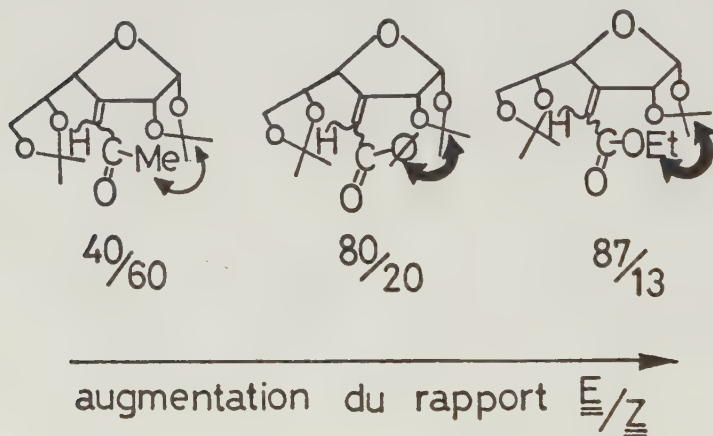


Fig. II.24.

D / La température et les produits de prototropie

La température qui influence la vitesse de réaction n'est pas un paramètre dont l'effet a été particulièrement étudié dans ce travail.

Si une diminution de la température favorise l'épimérisation, un chauffage à reflux du milieu réactionnel pendant plusieurs heures permet de mettre en évidence pour certaines réactions la formation par exemple d'un composé déconjugué 22 ou 23 à double liaison intracyclique.

Ce produit ne provient pas de la réaction de Wittig, mais d'une réaction baso-catalysée ou, en milieu neutre, d'une réaction sigmatropique de l'isomère E xylo ou ribo, qui sera le sujet du chapitre V .

II. 2.3.2. Configuration et conformation des sucres carbonylés à double liaison conjuguée juxtacyclique

A / Configuration

L'attribution de la configuration en C-3' est très simple pour les dérivés carbonylés conjugués : le proton situé sur le carbone qui est en relation cis avec le groupement R ($R = C(O)R'$) étant fortement débblindé par effet à travers l'espace.

De même, la configuration en C-4 est attribuée en fonction de l'origine du composé et d'autres caractéristiques bien typiques de chaque série (aspect des spectres, constantes de couplage et déplacements chimiques (r.m.n.), Rf etc..).

De plus, il existe une constante de couplage typique en série ribo ($J_{2,4}$ dont la valeur est comprise entre un et deux Hertz) et qui est nulle en série xylo).

On constate aussi dans les Tableaux II.4 à II.7. qui suivent l'existence pour tous les isomères de constantes de couplage allyliques $^4J_{2,3}$ et $^4J_{3,4}$, qui nous fournissent des indications précieuses concernant la conformation du cycle furannosique.

B / La conformation du cycle furannosique

Effectué à l'aide des relations de Newsoroff, Sternhell et Barfield (41) (42), le calcul des conformations montre que celles-ci sont identiques à celles trouvées pour d'autres composés de la même série, puisqu'elles se situent toutes dans la même portion étroite du cycle conformationnel redéfini d'une façon pratique par Stoddart (32).

La différence d'énergie entre deux conformères, dont l'interconversion (forme enveloppe (E) $\longrightarrow$ forme tordue (T)) s'obtient par simple rotation autour d'une liaison, est si petite 1 à 2 Kcal que l'état conformationnel du cycle furannosique est le plus souvent exprimé en probabilité

d'existence des différentes formes possibles.

Constantes de couplage et conformation des
composés E ribo

Tableau II.4.

	$J_{2,3'}$	$\phi_{2,3'}$	$J_{3',4}$	$\phi_{3',4}$	Confor- -mation	$J_{2,4}$	$J_{4,5}$
<u>1</u>	1,8	38°	1,7	40°	^1T_O	1,7	2,7
<u>5</u>	1,8	38°	1,8	39°	^1T_O	1,8	2,8
<u>13</u>	1,8	38°	1,8	39°	^1T_O	1,8	--
<u>17</u>	1,8	38°	1,8	39°	^1T_O	1,8	2,5
<u>21</u>	1,8	38°	1,8	39°	^1T_O	1,8	3,1

Constantes de couplage et conformation des
composés Z ribo

Tableau II.5.

	$J_{2,3'}$	$\phi_{2,3'}$	$J_{3',4}$	$\phi_{3',4}$	Confor- -mation	$J_{2,4}$	$J_{4,5}$
<u>2</u>	1,5	42°	1,8	39°	^1T_O ^1E	1,5	5 à 8
<u>6</u>	1,4	43°	1,4	43°	^1T_O ^1E	1,4	5 à 8
<u>10</u>	1,8	38°	1,8	39°	^1T_O	1,8	5 à 8
<u>14</u>	1,5	42°	1,8	39°	^1T_O ^1E	1,5	5 à 8
<u>18</u>	1,3	44°	2,1	34°	^1E	1,2	5 à 8

Constantes de couplage et conformation des
composés $\underline{\text{E}}$ xylo

Tableau II.6.

	$J_{2,3'}$	$\phi_{2,3'}$	$J_{3',4}$	$\phi_{3',4}$	Confor- -mation	$J_{2,4}$	$J_{4,5}$
<u>3</u>	0,6	58°	1,9	38°	$^1T_2$	0	6,0
<u>7</u>	0,5	60°	2,1	35°	$^1T_2$	0	6,0
<u>11</u>	0,6	58°	2,0	36°	$^1T_2$	0	5,0
<u>15</u>	faible	--	1,9	38°	$^1T_2$	0	5,2
<u>19</u>	0,6	58°	2,0	36°	$^1T_2$	0	6,6

Constantes de couplage et conformation des
composés $\underline{\text{Z}}$ xylo

Tableau II.7.

	$J_{2,3'}$	$\phi_{2,3'}$	$J_{3',4}$	$\phi_{3',4}$	Confor- -mation	$J_{2,4}$	$J_{4,5}$
<u>4</u>	1,2	46°	1,7	40°	$^1E \ ^1T_2$	0	6,0
<u>8</u>	1,2	46°	1,8	39°	$^1E \ ^1T_2$	0	6,0
<u>16</u>	1,5	43°	1,8	39°	$^1E \ ^1T_2$	0	5,7

C / Conformation du substituent en C-4 et constante $J_{4,5}$

La conformation de la branche fixée en C-4 varie selon la nature et la position des substituants sur le carbone méthylénique exocyclique. La valeur de la constante de couplage $J_{4,5}$ rend compte de cette conformation en solution, ou plutôt de la population relative des différents rotamères décalés présents.

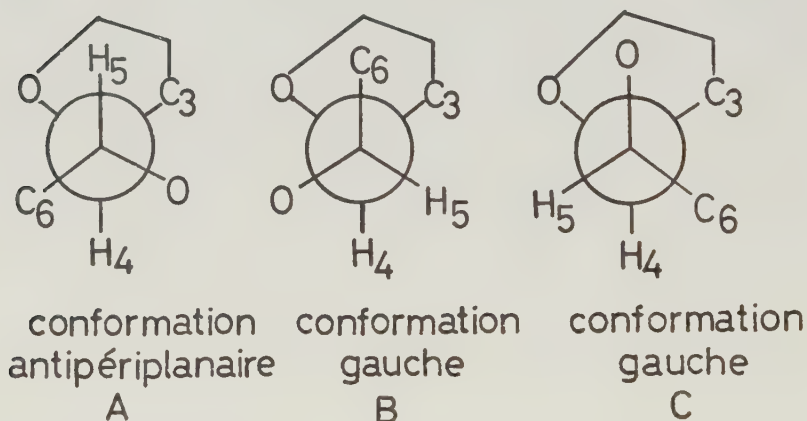


Fig. II.25.

La conformation antipériplanaire A ($J_{4,5}$ 9 Hz) est dominante pour tous les composés ayant une constante $J_{4,5}$ supérieure à 5,5 Hz : c'est le cas des sucres des trois dernières séries (Tableaux II.5. à II.7.) pour lesquels la partie supérieure du cycle furannosique est totalement dégagée .

Il n'en est pas de même des isomères E ribo où domine de façon prépondérante une des deux conformations gauches pour lesquelles la constante de couplage du rotamère pur

est d'environ 2 Hz.

Mais pour des raisons d'interactions stériques et électro-niques, le conformère C ne peut sans doute pas exister. Sous la forme du rotamère B principalement, les isomères E_ribo auront donc une partie de la face supérieure du cycle furannique occultée .

Cette disposition spatiale est à l'origine d'une différence de réactivité importante de ces isomères à double liaison juxtacyclique par rapport à ceux des autres séries. La cycloaddition dipolaire du diazométhane sur ces produits de la réaction de Wittig nous permettra de démontrer (voir chapitre VI), outre l'effet sur la réactivité , l'influence importante sur la régiosélectivité de la cycloaddition de ce relai conformationnel d'une différence de configuration.

II. 2.3.3. Spectres de r.m.n. du ^{13}C des dérivés carbonylés conjugués

Nous avons rassemblé dans les Tableaux II.8. et II.9. les valeurs des déplacements chimiques de chaque carbone important de ces dérivés ramifiés dans le chloroforme deutérié (déblindages mesurés à partir d'une référence de TMS) .

On notera une similitude très étroite des spectres de ^{13}C de chaque couple de stéréoisomères, de même que l'effet important attendu de la substitution sur le déplacement chimique des carbones C-3 , 3' et 3'' .

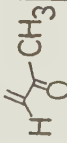
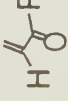
Isomères $\underline{\underline{Z}}_{\text{ribo}}$	C-3"	C-3	C-3'			C-1	C-2	C-4	C-5	C-6	CH ₂	CH ₃
	190,9	159,8	126,8	113,5	110,2	105,2	80,7	78,1	76,8	67,0	-	-
	197,2	152,8	124,3	112,7	110,1	104,9	80,0	78,2	76,9	67,3	-	31,4
	189,6	154,7	121,2	112,7	110,1	105,0	80,2	78,6	77,1	67,5	-	-
	164,8	155,5	117,8	112,7	110,0	104,9	79,9	78,4	76,8	67,3	60,5	14,2
	114,8	162,3	98,0	113,8	110,3	104,5	80,0	79,4	76,4	67,4	-	-

Tableau II.8.

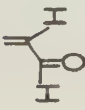
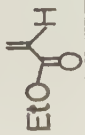
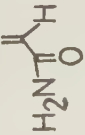
Isomères $\underline{\underline{E}}$ ribo	C-3"	C-3	C-3'			C-2	C-4	C-5	C-6	CH ₂	CH ₃
	190,6	158,8	127,3		103,4					-	-
	197,1	156,0	123,9	113,4	108,8	82,2	80,2	79,1	65,5	-	31,5
	189,4	157,5	121,2	113,4	108,9	82,5	80,5	79,1	65,8	-	-
	165,2	157,8	118,6	113,4	109,0	82,2	80,3	80,1	65,5	60,5	14,2
	166,4	154,6	119,5	113,5	109,1	82,2	80,0	78,9	65,8	-	-
	115,3	163,3	97,4	114,2	110,2	81,7	81,1	77,9	65,5	-	-

Tableau 11.9.

II. 3. La réaction d'aldéhydosucres avec 1'(acétyl)--

et 1'(éthoxycarbonyl)méthylènetriphénylphosphorane

II. 3.1. Généralités

Les aldéhydosucres donnent en général, c'est bien connu, avec les ylides stabilisés un seul produit de configuration $\underline{E}$. Un certain nombre d'exemples existent aussi en chimie des sucres (pour une revue : (43)).

L'effet du substituant sur le cours de la réaction est inconnu ou ignoré. Nous avons tenté ici une approche de la question pouvant fournir des indications intéressantes sur la réaction de Wittig elle-même, son contrôle et celui de l'épimérisation en étudiant la réaction de 1'(acétyl)méthylènetriphénylphosphorane avec différents aldéhydosucres. Enfin, l'effet du solvant sur le rapport $\underline{Z} / \underline{E}$ a été mis en évidence avec l'ylide (éthoxycarbonyl)méthylènetriphénylphosphorane dont la réaction se prête mieux à cette étude que celle de son analogue acétylé.

II. 3.2. Exposé des résultats

II. 3.2.1. Principe de la technique utilisée

Les ylides et les aldéhydes utilisés ont été mis en réaction selon les conditions spécifiées dans le Tableau II.10. . Après évaporation du solvant, cristallisation de l'oxyde de triphénylphosphine, quand c'est nécessaire, et chromatographie, le produit ou le mélange d'isomères a été analysé par spectroscopie de r.m.n. et c.g.l. .

II. 3.2.2. Réaction de 1'(acétyl)méthylènetriphénylphosphorane : résultats obtenus

Réaction de Wittig sur les aldéhydosucres : résultats

Tableau II.10.

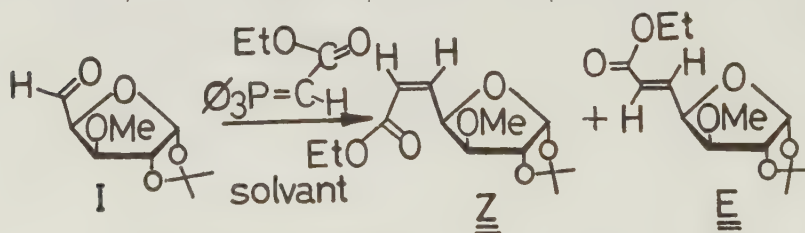
Aldéhy- -dosucre	Solvant	Rdt (%)	E N O N E S (%)		
			<u>Z</u>	<u>E</u>	<u>E</u>
<u>III</u>	CHCl ₃	86,5	<u>24</u> (30)	<u>25</u> (70)	----
	Benzène	86	<u>24</u> (5)	<u>25</u> (95)	----
	DMF	78	<u>24</u> (traces)	<u>25</u> (90)	<u>26</u> (9)
<u>IV</u>	CHCl ₃	85	<u>27</u> (25)	<u>28</u> (75)	----
	Benzène	78,5	<u>27</u> (7)	<u>28</u> (93)	----
	DMF	75,5	<u>27</u> (5)	<u>28</u> (95)	----
<u>V</u>	CHCl ₃	85	<u>29</u> (43)	<u>30</u> (57)	----
	Benzène	87,5	<u>29</u> (21)	<u>30</u> (79)	----
	DMF	70,5	<u>29</u> (3)	<u>30</u> (78)	<u>31</u> (19)
<u>VI</u>	CHCl ₃	81,5	<u>32</u> (38)	<u>33</u> (62)	----
	benzène	76	<u>32</u> (15)	<u>33</u> (85)	----
	DMF	79	<u>32</u> (3)	<u>33</u> (87)	<u>34</u> (10)
<u>VII</u>	CHCl ₃	76,5	-----	<u>35</u> (100)	----
	Benzène	64,5	-----	<u>35</u> (100)	----
	DMF	77,5	-----	<u>35</u> (100)	----
<u>VIII</u>	CHCl ₃	86,5	-----	<u>36</u> (100)	----
	Benzène	81	-----	<u>36</u> (100)	----
	DMF	78,5	-----	<u>36</u> (100)	----
<u>IX</u>	CHCl ₃	86,5	-----	<u>37</u> (100)	----
	Benzène	78,5	-----	<u>37</u> (100)	----
	DMF	79,5	-----	37 (100)	----

II. 3.2.3. Réaction de 1'(éthoxycarbonyl)méthylènetriphé-
-nylphosphorane : résultats obtenus

Il nous a semblé nécessaire de compléter cette étude par quelques essais au moyen d'un autre ylides stable, 1'(éthoxy-carbonyl)méthylènetriphénylphosphorane qui s'est révélé incapable de provoquer l'épimérisation dans les conditions de l'expérience précédente.

L'étude de l'effet du solvant sur le rapport $\underline{Z}/\underline{E}$ n'a pas pu être étudié précisément avec 1'(acétyl)méthylènetriphé-nylphosphorane, car il a été observé des réactions annexes de réarrangements dans des conditions extrêmement douces (isomérisation $\underline{Z} \rightleftharpoons \underline{E}$ catalysée et réarrangement sigma-tropique) dont l'étude constitue l'essentiel du chapitre V. Comme nous le verrons et tenterons de l'expliquer plus bas, les dérivés éthoxycarbonylés ne se réarrangent pas dans ces conditions.

L'étude du rapport $\underline{Z}/\underline{E}$ en fonction du solvant conduit au résultat particulièrement spectaculaire qui suit :



Solvant	$\underline{Z}$	$\underline{E}$
DMF	14	86
Benzène	20	80
Hexane	46	54
Acétone	47	53
CCl ₄	53	47
CHCl ₃	60	40
Méthanol	92	8

Tableau
II.11.

II. 3.3. Discussion des résultats

II. 3.3.1. Observations concernant la réaction de Wittig (cas de 1'(acétyl)méthylènetriphénylphospho- -rane

A / Le phénomène d'épimérisation

Dans cette série d'aldéhydosucres, le phénomène d'épimérisa-
-tion semble être lié à la possibilité de formation de
l'isomère de configuration $\underline{Z}$ dans le chloroforme ou le
 benzène par exemple. Mais, seuls les solvants polaires a-
 -protiques semblent être aptes ici à induire une épiméri-
 -sation, et celle-ci ne semble conduire à la formation que
 de l'isomère de configuration $\underline{E}$. Elle a lieu cependant
 dans des proportions beaucoup plus faibles que dans la
 série des cétosucres, et la reproductibilité des résultats
 semble être très étroitement dépendante des conditions de
 la réaction et de la qualité des réactifs et solvants uti-
 -lisés. $\neq$

Dans toutes les séries testées, il a été impossible d'isoler
 par chromatographie l'épimère formé : son identité n'est
 cependant pas discutable, puisqu'il a un V_{RR}^{180} différent
 des deux autres isomères et qu'en r.m.n., la constante de
 couplage des protons éthyléniques de ce troisième produit
 est caractéristique de sa configuration $\underline{E}$: $J = 16 \text{ Hz}$.

B / La nature du solvant et le rapport $\underline{Z}/\underline{E}$ des isomères (cas de 1'(acétyl)méthylènetriphénylphosphorane)

Le produit d'alkylidénation de configuration $\underline{Z}$ n'est pas
 obtenu avec tous les aldéhydosucres dans le chloroforme par
 exemple.

La condition nécessaire est que le carbone adjacent à celui

$\neq$ Toutefois, il ne nous a pas été possible d'identifier de
 trace d'épimère lorsque le substituant est un Cl (aldé-
 -hyde IV).

portant le groupement formyle supporte un substituant en relation cis avec ce dernier.

Cependant cette condition ne semble pas suffisante puisque l'aldéhydosucre IX, que l'on peut considérer comme un isomère de III, ne permet d'obtenir qu'un seul isomère de configuration E.

Plutôt qu'une interaction stérique, c'est une interaction orbitale avec les paires d'électrons libres du substituant, qui semble être à l'origine de ce phénomène.

Nous pouvons donc résumer les résultats de la façon suivante :

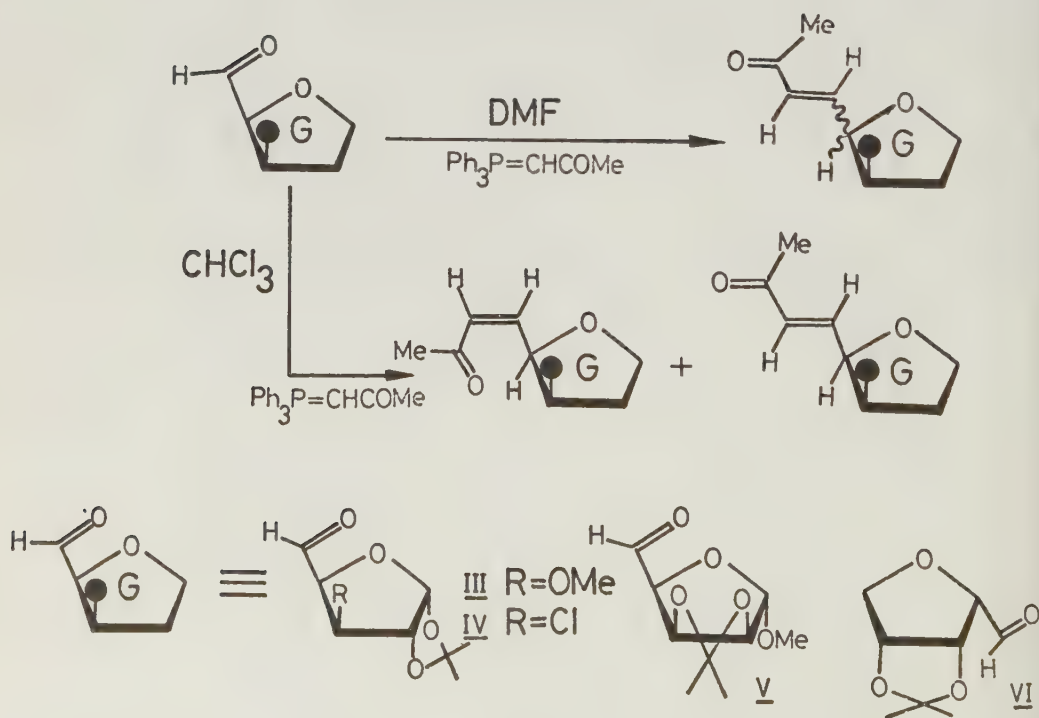


Fig. II.26.

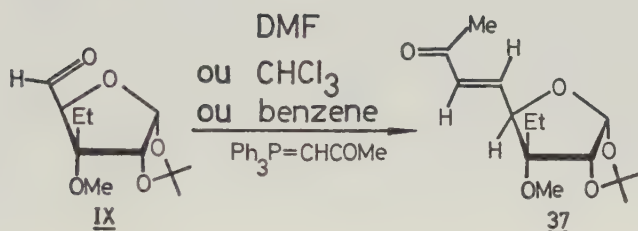
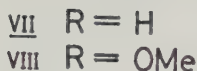


Fig. II.27.

C / La nature du solvant et le rapport Z/E des isomères

(cas de 1'(éthoxycarbonyl)méthylènetriphénylphosphorane)

Comme on peut le constater l'effet du solvant est important avec cet ylides stabilisé.

Dans le cas de l'aldéhyde utilisé qui est particulièrement favorable à la formation de l'isomère Z (rapport Z/E moyen : 50/50), il n'est pas surprenant qu'un solvant comme le DMF conduise principalement à l'isomère le plus stable par réversion des bétaines. Le résultat dans le benzène peut paraître à première vue plus singulier : nous l'expliquerons plus bas

Enfin à l'autre extrême, la réaction dans le méthanol forme surtout le produit cinétiquement contrôlé, comme observé plus généralement avant nous (44) (45) (46), par augmentation de la vitesse de réaction.

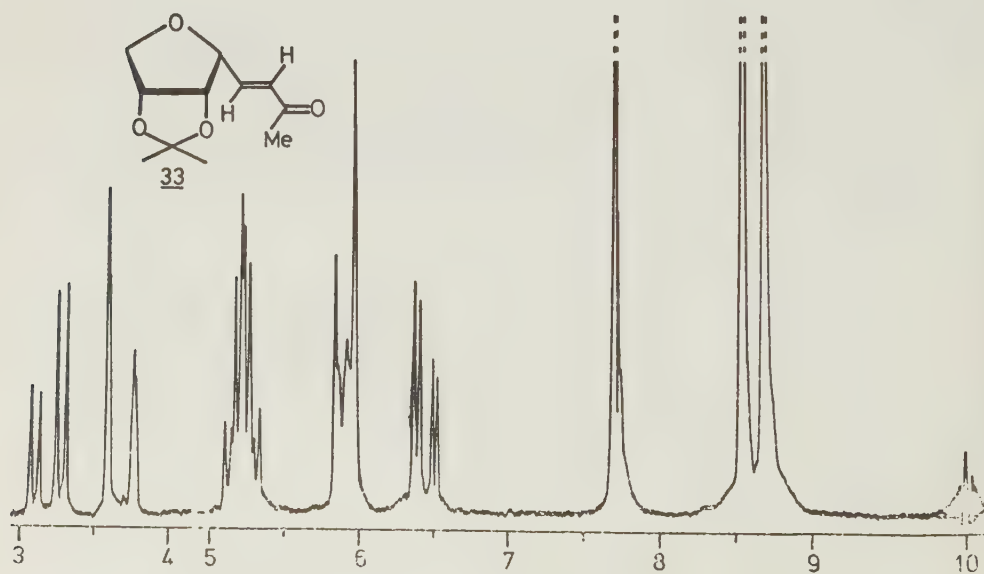
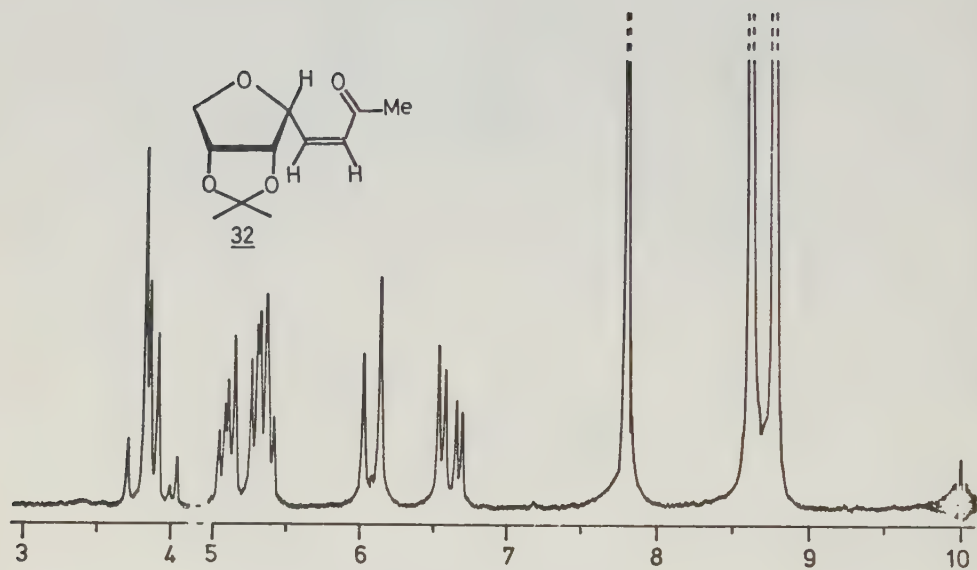


Fig. 11.28.

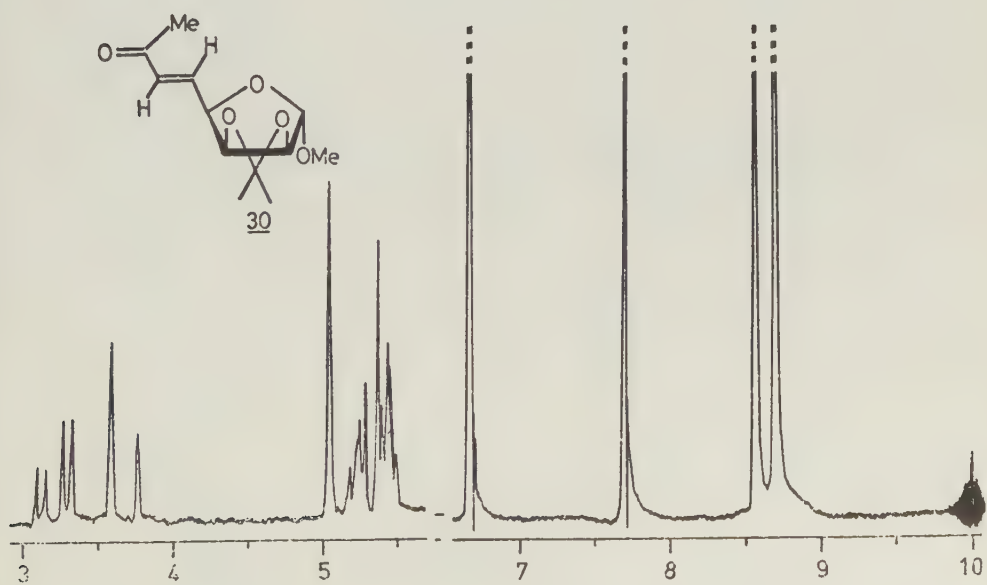
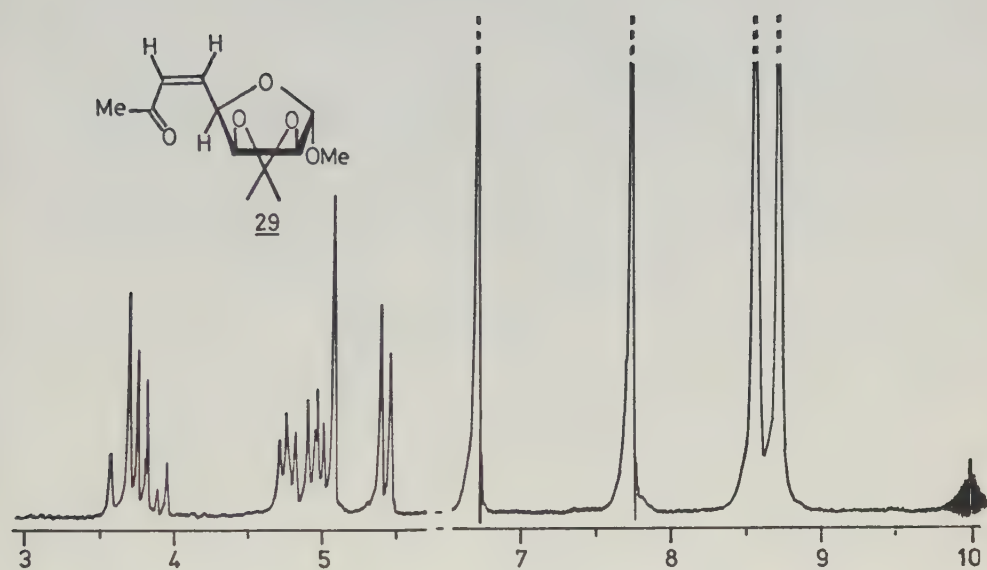


Fig. II.29.

II. 3.3.2. Configuration et conformation des sucres carbonylés dérivés d'aldéhydes

A / Configuration

De nombreux indices permettent d'établir sans équivoque la configuration au niveau de la double liaison $C = C$: le déplacement chimique et les constantes de couplage des protons éthyléniques principalement, le R_f , le point d'ébullition particulièrement bas de l'isomère Z, etc

B / Conformation du cycle furannosique

Les dérivés des aldéhydes D-xylo, D-ribo et D-érythro ont une conformation du cycle furannosique du type $^3T_2$ (47) (32) où le substituant en C-4 adopte une position équatoriale

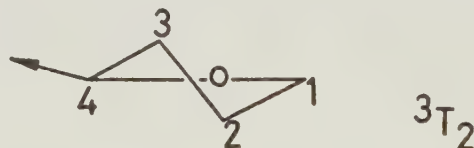


Fig. II.30.

Les deux autres séries D-lyxo et anhydro D-arabino se trouvent principalement sous la forme enveloppe respective ^0E et E_0 , puisque dans la série D-lyxo H-1 forme un angle de 90° avec H-2 ($J_{1,2} = 0$ Hz), alors que dans l'autre série, c'est le proton pro_R du CH_2 qui n'est pas couplé avec le proton vicinal .

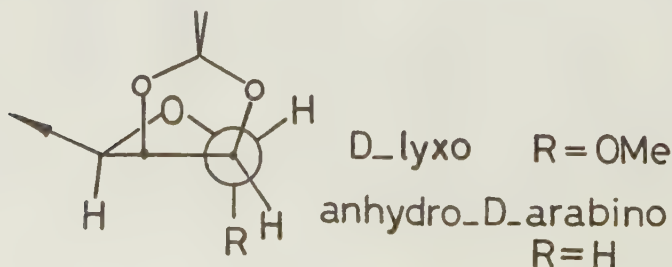


Fig. II.31.

C / Conformation de la partie non cyclique

a) Cas des isomères de configuration E

La conformation autour de la liaison C β -C γ d'un système à configuration E du type décrit ci-dessous (fig. II.32) (48) obéit aux lois d'interaction orbitales privilégiant les conformères de moindre énergie.

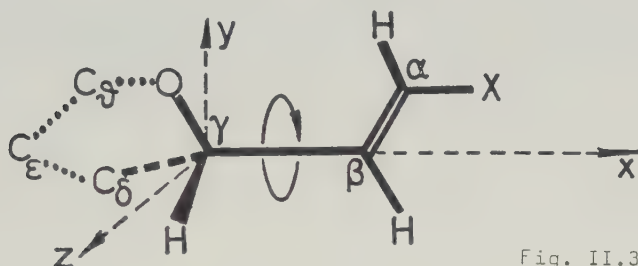


Fig. II.32.

Représentés sous la forme de leurs conformères privilégiés où la double liaison éclipse un des groupements du carbone C γ (49) (50) (51) (52), ces composés possèdent des constantes de couplage expérimentales vicinale $^3J_{\beta\gamma}$ et allylique $^4J_{\alpha\gamma}$ qui varient selon la nature du groupement X (électroattracteur, "neutre" ou électrodonneur).

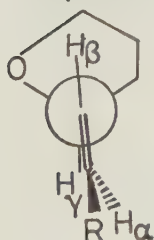
Faute de pouvoir mesurer les constantes de couplage de chaque conformère privilégié, on peut utiliser les équations de Garbisch (53). Les valeurs des constantes de couplage vicinales et allyliques (41) (42) (54) pour l'isomère E sont :

$$^3J_{\beta\gamma}^{\text{anti}} = 11,5 \text{ Hz}$$

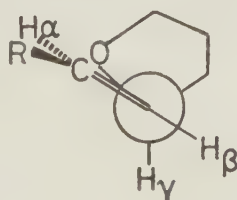
$$^4J_{\alpha\gamma}^{\text{cisoïde}} = - 0,43 \text{ Hz}$$

$$^3J_{\beta\gamma}^{\text{gauche}} = 3,5 \text{ Hz}$$

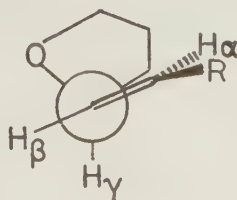
$$^4J_{\alpha\gamma}^{\text{gauche}} = - 1,96 \text{ Hz}$$



A cisoïde



B gauche



C gauche

Fig. II.33.

Les valeurs observées des constantes de couplage vicinale et allylique peuvent être reliées aux constantes correspondantes de chaque rotamère privilégié par les deux équations suivantes :

$$^3J_{\text{obs.}} = ^3J_{\alpha\gamma}^A P_A + ^3J_{\beta\gamma}^B P_B + ^3J_{\beta\gamma}^C (1 - P_A - P_B)$$

$$^4J_{\text{obs.}} = ^4J_{\alpha\gamma}^A P_A + ^4J_{\alpha\gamma}^B P_B + ^4J_{\alpha\gamma}^C (1 - P_A - P_B)$$

Dans le cas où un gros groupement est porté par le carbone δ en relation cis avec le groupement énonique, le rotamère C peut être négligé.

Comme le montre le Tableau II.12 de la page suivante, ces énones et esters conjugués de configuration E ont une constante de couplage $J_{\beta,\gamma}$ ou $J_{4,5}$ comprise entre 4 et 5,5 Hz, ce qui signifie que le pourcentage de la forme cis o i d e A varie de 5 à 25 % .

En absence d'interaction stérique, un calcul EHMO et CNDO/2 effectué par Tronchet et Nguyen Xuan (48) des interactions orbitales dans les trois directions de l'espace a montré que la conformation gauche B est globalement favorisée pour X = H : et c'est la composante z qui est la moins favorable dans ce cas à cette conformation.

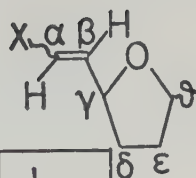
L'effet des groupements X électroattracteurs n'intervient pratiquement pas sur les orbitales $2p_x$ et $2p_y$.

Par contre dans la direction z de l'espace, la présence d'une orbitale antiliante π_{C-X}^{*z} permet de diminuer les interactions répulsives à quatre électrons dans la conformation gauche B, favorisant par ce fait ce rotamère au dépend des conformations A et C .

Constantes de couplage des énones dérivées

d'aldéhydosesucres

Tableau II.12.



Enones	$J_{\epsilon,\vartheta}$	$J_{\delta,\epsilon}$	$J_{\gamma,\delta}$	$J_{\beta,\gamma}$	$J_{\alpha,\gamma}$
 $\underline{24(Z)}$ $\underline{25(E)}$	3,8	0	3,3	5,4	0,5
 $\underline{27(Z)}$ $\underline{28(E)}$	3,6	0	2,7	5,4	1,0
 $\underline{29(Z)}$ $\underline{30(E)}$	0	5,8	3,8	5,4	0,6
 $\underline{32(Z)}$ $\underline{33(E)}$	$\square$ / 3,7	6,0	3,7	5,0	0
 $\underline{35(E)}$	$\square$ / 3,25	6,0	3,3	5,3	1,2
 $\underline{36(E)}$	3,7	4,6/0	^{11} /4,6	4,9	1,2
 $\underline{37(E)}$	3,7	4,1	9,1'	4,7	1,2
 $\underline{38(Z)}$ $\underline{39(E)}$	3,6	--	--	4,1	1,4
Esters					
 $\underline{38(Z)}$ $\underline{39(E)}$	3,8	0	3,3	6,8	1,4
 $\underline{38(Z)}$ $\underline{39(E)}$	3,8	0	3,4	4,9	1,7

b) Cas des isomères de configuration Z -----

Un calcul au moyen de MINDO / 3 de la conformation à l'état fondamental de l'énone Z 24 , en vue d'étudier son réarrangement sigmatropique (voir chapitre V), a donné le résultat représenté par la Figure II.34 ; pour le calcul, les deux méthyles de l'isopropylidène ont été remplacés par deux protons.

On remarque que la forme dans laquelle H ^{β} et H ^{γ} forment un angle d'environ 180° semble être la plus stable, et que l'oxygène du carbonyle conjugué adopte une position en dehors du plan formé par la double liaison C = C.

Néanmoins, les valeurs de la constante de couplage J ^{$\beta\gamma$} (J_{4,5}) sont très proches pour les énonés de celles des isomères E , ce qui n'est pas le cas des esters 38 et 39 .

Les énonés de configuration Z adoptent donc principalement la conformation gauche éclipsée : cela n'est cependant pas surprenant puisque de l'aveu même de Dewar, MINDO / 3 donne d'assez mauvais résultats en ce qui concerne les conformations ; nous verrons toutefois (voir chapitre V) que cette méthode de calcul est irremplaçable pour étudier les cheminements de réaction et les énergies des états fondamentaux et excités.

Conformation de l'énone 24 calculée par la méthode

M I N D O / 3

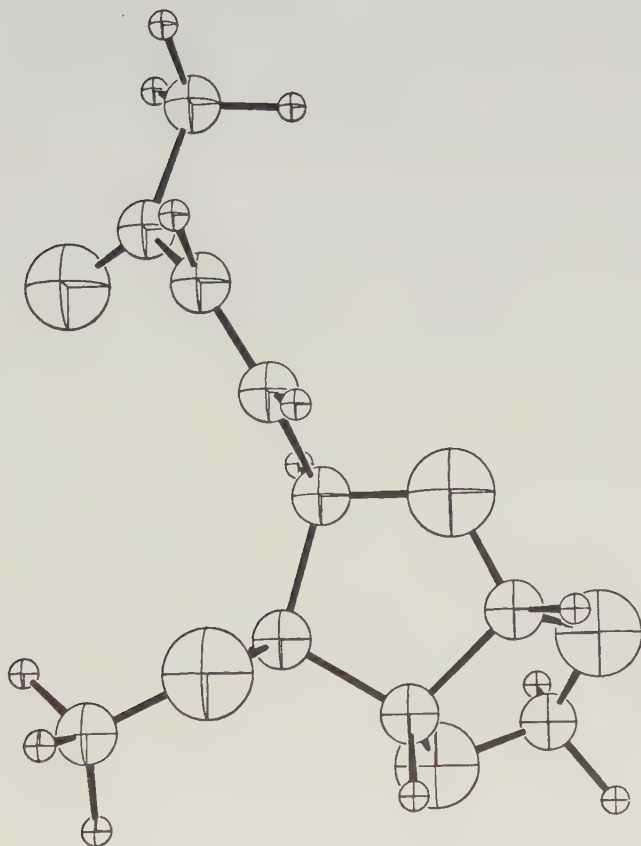


Fig. II.34.

D / Conformation s-cis et s-trans du système énonique

en solution

Dans un système de doubles liaisons conjuguées, il existe un caractère partiel de double liaison $\sigma_{sp^2-sp^2}$. Dans le butadiène, la barrière d'énergie est de 5 Kcal, la forme transoïde étant plus stable que la forme cisoïde de 2,3 Kcal. Cette barrière augmente lorsque l'une des doubles liaisons est une liaison C = O : elle passe à 7 Kcal pour l'aldéhyde crotonique et à 10 Kcal pour le furfural.

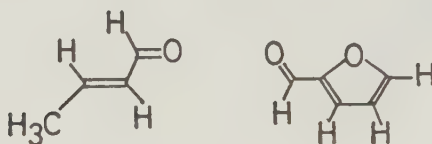


Fig. II.35.

Dans un système à carbonyle conjugué, la conformation de celui-ci dépend à la fois du recouvrement des orbitales π et de l'encombrement stérique. Pour un recouvrement maximum des orbitales π , les rotamères a priori possibles, qui sont généralement désignés par s-cis et s-trans sont parfois visibles, tous les deux, dans le spectre infra-rouge d'un composé en solution (55)(56)(57)(58). Quant aux fréquences d'absorption, les règles suivantes sont unanimement admises :

$$\nu_{C=C} \text{ s-cis } < \nu_{C=C} \text{ s-trans } \quad (\text{ de 5 à } 10 \text{ cm}^{-1})$$

$$\nu_{C=O} \text{ s-cis } > \nu_{C=O} \text{ s-trans } \quad (\text{ de 20 à } 25 \text{ cm}^{-1})$$

Mais si les intensités de vibration de valence $\nu_{C=O}$ et $\nu_{C=C}$ sont très différentes pour un système s-trans et très voisines dans le cas d'un système s-cis, elles ne sont pas

utilisables pour le calcul du pourcentage des rotamères s-cis et s-trans (59)(60), car :

$$\text{intensité } \nu_{\text{C=O}}^{\text{s-trans}} > \text{intensité } \nu_{\text{C=O}}^{\text{s-cis}}$$

$$\text{intensité } \nu_{\text{C=C}}^{\text{s-trans}} < \text{intensité } \nu_{\text{C=C}}^{\text{s-cis}}$$

Bien qu'aucune étude systématique n'ait été effectuée, nous avons observé les absorptions caractéristiques des deux carbonyles lors de spectres d'isomères E en solution dans le chloroforme.

Les spectres de tous les isomères Z n'ont pu être effectués que dans CCl_4 : (voir le problème de l'isomérisation Z $\longrightarrow$ E dans le chloroforme : chapitre V) : on n'observe pour cette série de composés qu'une seule absorption visible de valence $\nu_{\text{C=O}}$.

II. 4. La réaction des ylides stabilisés : son contrôle
=====

et le mécanisme de l'épimérisation
=====

II. 4.1. Généralités

Nous nous proposons dans cette troisième partie du chapitre II de décrire un mécanisme qui pourrait expliquer non seulement nos résultats obtenus avec des ylides stables carbonylés, mais aussi le phénomène d'épimérisation avec les ylides partiellement stabilisés observé par J.M. Bourgeois (3).

Il ressort des résultats exposés plus haut :

- que si une certaine basicité est nécessaire à l'abstraction d'un proton, elle ne constitue toutefois pas le facteur essentiel qui nous permet d'observer cette épimérisation : tout au plus peut-elle intervenir sur l'efficacité de l'ylide apte à provoquer ce phénomène.
- que la résonance ou la participation du groupement R à la stabilisation du phosphorane, loin d'être défavorable à l'épimérisation, constitue à notre avis la condition nécessaire à son existence, mais non suffisante en l'absence d'une topologie adéquate du groupement R (cas du (cyano)méthylènetriphénylphosphorane) ou d'une basicité insuffisante du carbonyle (cas de l'(éthoxycarbonyl)méthylènetriphénylphosphorane et de l'(aminocarbonyl)méthylènetriphénylphosphorane).
- que l'ylide n'est pas le seul responsable de l'épimérisation : le sucre a, semble-t-il, la propriété de permettre cette dernière (cas des cétosucres I et II et aldéhydosucres III, IV, V et VI : groupe 1) ou de l'interdire (cas des aldéhydosucres VII, VIII et IX : groupe 2) .

Et comme il se forme toujours, quel que soit le solvant, une certaine quantité d'isomère ayant une relation cisoïde de R avec le carbone épimérisable (isomère $\underline{\underline{E}}$ pour les céto-sucres et isomère $\underline{\underline{Z}}$ pour les aldéhydosucres) lors des réaction de Wittig des sucres du groupe 1 ... et qu'il existe une stéréospécificité absolue conduisant à la formation des énones de configuration $\underline{\underline{E}}$ dans les réactions des aldéhydosucres du groupe 2 il saute aux yeux qu'une relation directe existe entre la possibilité de formation de la bétaine " cinétique " (bétaine THREO pour les céto-sucres et bétaine ERYTHRO pour les aldéhydes) et l'existence d'une possibilité d'épimérisation avec un phosphorane apte à la provoquer.

Le mécanisme sera décrit plus bas pour la réaction de Wittig de l'(acétyl)méthylènetriphénylphosphorane sur les aldéhydosucres; il s'applique de même à la série des céto-sucres.

II. 4.2. Stéréosélectivité en chimie des sucres

Il est admis que l'ylide attaque les céto-sucres par la face exo ou si du cycle furannique.

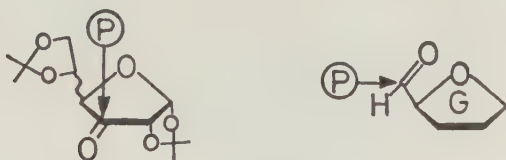


Fig. II.36.

Pour leur part, les aldéhydosucres testés dans ce chapitre ont tous une conformation où le carbonyle aldéhydique éclipse l'oxygène du cycle furannosique (48).

L'attaque du phosphorane a donc lieu par la face diastérotopique si du carbonyle aldéhydique .

II. 4.3. Le contrôle de la formation de l'isomère de configuration $\underline{\underline{Z}}$ (aldéhydosucres)

Comme le montrent les Figures II.26. et II.27. , une atome portant des paires d'électrons libres en relation "cis" avec le groupement formyle est nécessaire pour qu'il y ait formation de l'isomère $\underline{\underline{Z}}$.

Cette constatation présuppose une interaction d'une bétaine ou d'un oxaphosphétane qui contrôlerait la cinétique, voire bloquerait une voie réactionnelle.

Pour expliquer ce phénomène curieux, qu'il serait intéressant d'étudier d'une façon systématique, nous proposons l'existence d'une interaction au niveau de la bétaine cinétique, la bétaine ERYTHRO-anti, entre les électrons d'une
paire libre et le groupement phosphonium (conformation antipériplanaire) qui pourrait empêcher partiellement la
réversion des bétaines qui, c'est bien connu, favorise la bétaine thermodynamique THREO, source de l'isomère de configuration $\underline{\underline{E}}$.

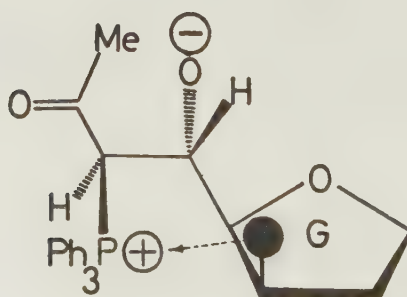


Fig. II.37.

Cette interaction intramoléculaire favorise sans doute aussi la rotation qui conduit à la formation de l'oxaphos-phétane ERYTHRO .

L'effet d'une diminution de l'interaction entre les électrons libres du substituant et le phosphonium devrait s'accompagner d'une diminution du rapport $\underline{Z}/\underline{E}$. C'est l'explication que l'on peut donner concernant la variation importante de ce paramètre lorsque la réaction a lieu dans le DMF ou le benzène, par exemple (Tableaux II.10 et II.11.) .

Si dans le premier cas (DMF), l'interaction est fortement diminuée par stabilisation de la charge positive du phosphonium par un solvant polaire aprotique, on peut admettre dans le second cas que le benzène, par solvation des groupements aryles, pourrait diminuer la charge ou favoriser une conformation du rotamère rendant l'interaction moins efficace.

En l'absence, dans l'aldéhyde primitif, d'un groupement à paires d'électrons libres en relation "cis" avec -CHO, il ne nous a pas été possible de mettre en évidence la moindre trace d'isomère $\underline{Z}$. Cette diastéréospécificité de la réaction des ylides stables est bien connue avec les aldéhydes simples, presque achiraux, habituellement utilisés, et la synthèse d'énones de configuration $\underline{Z}$ presque inconnue par cette méthode.

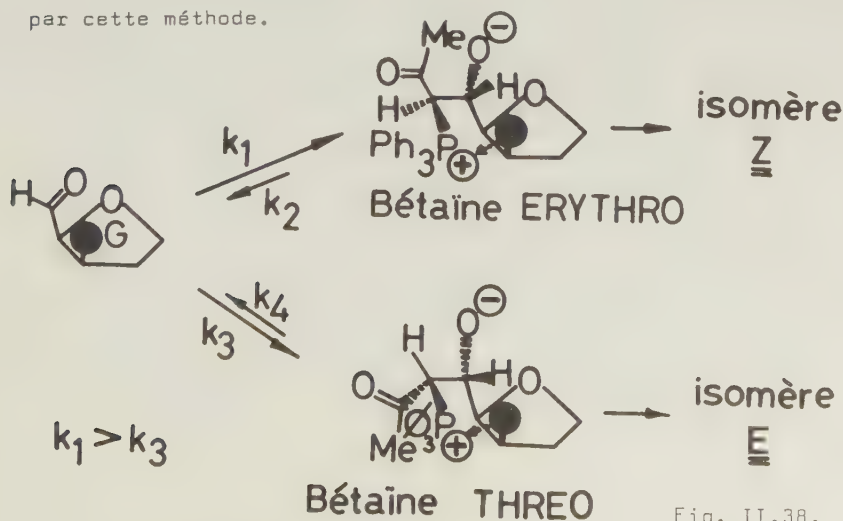


Fig. II.38.

En résumé, on peut dire :

- qu'une interaction au niveau des deux bétaines ERYTHRO-anti et THREO-anti diminue la réversibilité d'addition de l'ylide (en diminuant k_2 et k_4), favorisant par ce fait la formation de l'isomère $\underline{Z}$, puisque $k_1 > k_3$.
- que cet isomère $\underline{Z}$ ne se forme pas en l'absence de ce contrôle orbitalaire (cas des aldéhydes du groupe 2 : VII, VIII et IX .

L'application de la réaction de Wittig d'ylides stables carbonylés, sur des substrats à haut degré de chiralité, a donc un intérêt théorique et synthétique inattendu. En effet, si , au moyen d'une méthode de calcul telle que MINDO/3, l'interaction que nous décrivons pouvait être prouvée, le mécanisme " généralement admis " (14) s'en retrouverait renforcé et l'existence des bétaines d'ylides stables définitivement prouvée.

L'intérêt synthétique d'une formation douce d'isomère de configuration $\underline{Z}$ dans certains cas, qui peut permettre d'autres études théoriques, est non négligeable : par exemple celle des réactions sigmatropiques d'énonés conjuguées décrites au chapitre V .

II. 4.4. Le mécanisme d'épimérisation avec des ylides stables carbonylés, appliqué aux aldéhydosucres

Le mécanisme général d'épimérisation due aux ylides dans les solvants polaires aprotiques peut être décrit de la manière suivante (figure II.39) :

- L'ylide, après addition nucléophile sur le carbonyle, forme la bétaine ERYTHRO-anti.
- En présence d'un substituant à électrons libres en "cis", elle est capable, après rotation, d'enlever un proton en γ du carbonyle .

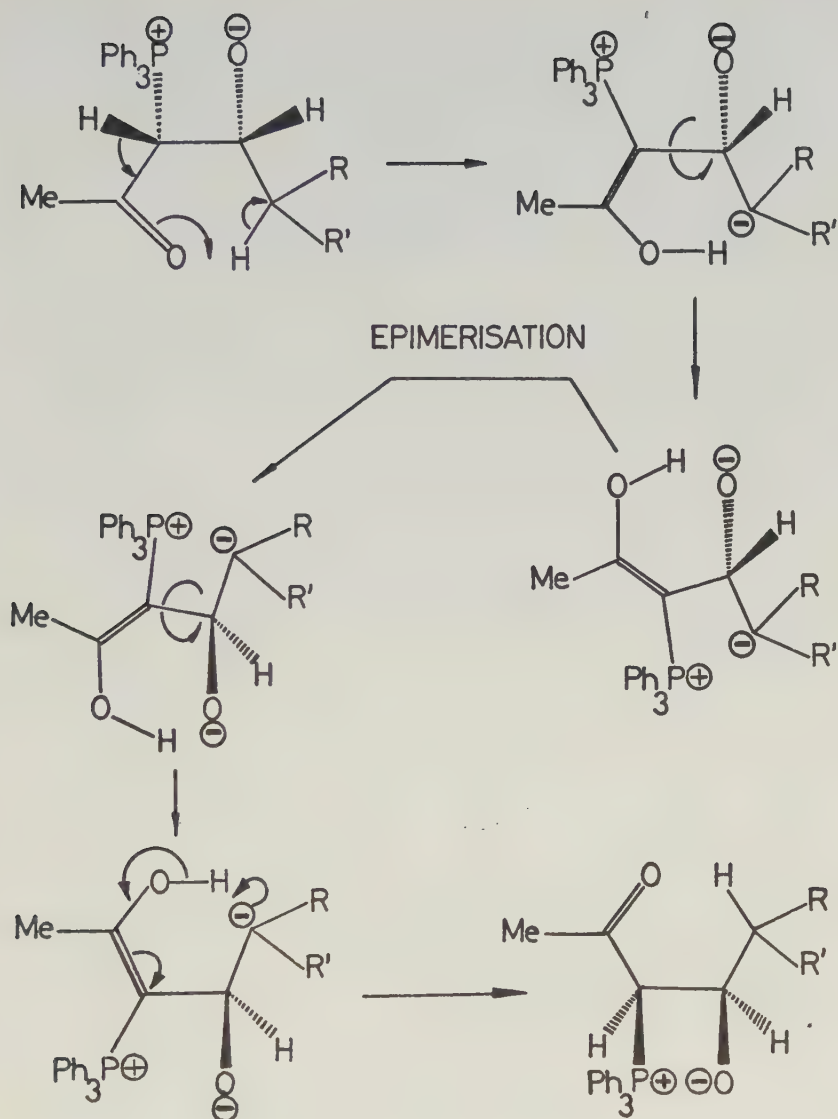


Fig. 11.39.

--- Le carbone en α du carbonyle passe d'une hybridation sp^3 à sp^2 , permettant dès lors la rotation, puis le contrôle par le phosphonium du centre d'épimérisation par formation d'une nouvelle bétaine dirigeant l'épimérisation.

Par ce mécanisme, où il y a un constant contrôle de la stéréochimie, l'épimérisation a lieu exclusivement à partir de la bétaine ERYTHRO et conduit à la bétaine épimère ERYTHRO .

Les seuls protons disponibles dans le milieu proviennent de l'ylide et du centre d'épimérisation situé sur le sucre. En solution dans un solvant polaire aprotique, l'anion énolique de l'ylide fixé sur le sucre, qui se forme spontanément en présence d'un excès d'ylide, devient une base puissante puisque les anions ne sont pas solvatés dans les solvants polaires aprotiques.

Reste le problème de la puissance de ce carbonyle et de la stabilité de cet anion énolique. Quand un substituant Y capable de désactiver ce carbonyle (Y = OEt ou NH₂) est fixé sur celui-ci, la basicité de l'oxygène du carbonyle diminue, dans le même ordre de grandeur peut-être que diminue la réactivité du carbonyle d'ester ou d'amide, vis-à-vis de nucléophiles, par rapport à celle d'une cétone ou d'un aldéhyde. Un effet identique a été constaté lors des réactions sigmatropiques: des observations qui seront expliquées au moyen des spectres de r.m.n. du ¹³C de ces composés (chapitre V).

Les aldéhydoses, en présence de l'(éthoxycarbonyl)méthylènetriphénylphosphorane à température ambiante dans les solvants polaires aprotiques, ne sont pas épimérisés, bien que l'isomère Z, favorisé par un groupement à électrons libres en relation "cis", se forme.

Ajoutons encore la nécessité absolue que l'arrangement géométrique des centres intervenant dans cette réaction cyclique soit favorable : on comprend ainsi pourquoi le (cyano)méthylènetriphénylphosphorane, un ylides stable, est incapable d'induire une épimérisation, malgré la présence de la bétaine ERYTHRO, source de l'isomère Z, obtenu par exemple dans la série de l'aldéhydose III (61).

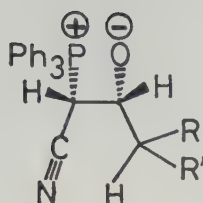


Fig. II.40.

Pour simplifier la description du phénomène, nous pouvons choisir une formulation graphique qui assimile d'une façon simpliste la rétro-addition à une cycloélimination du type E_i . Cette cycloréversion de la bétaine est apparentée aux réactions concertées cycliques ou sigmatropiques que nous décrirons plus bas.

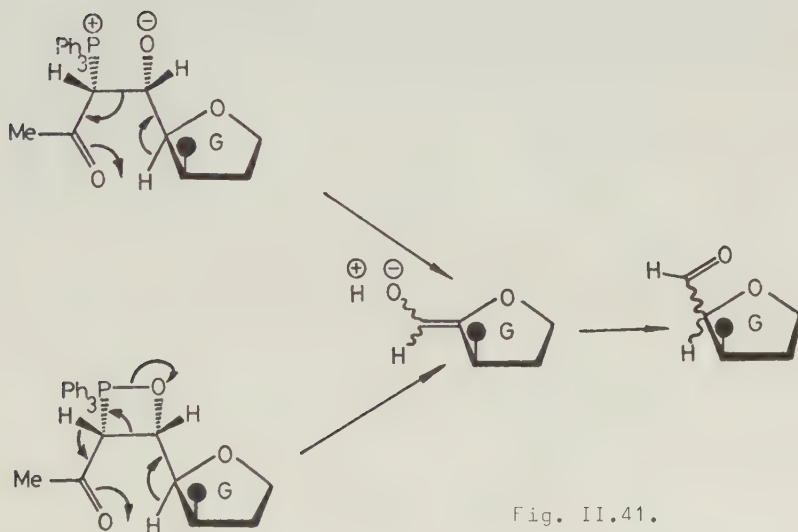


Fig. II.41.

L'ouverture de l'oxaphosphétane ERYTHRO semble aussi possible selon une rétro-ouverture baso-catalysée (fig. II.41.). Par contre, l'ouverture selon le mécanisme décrit ci-dessous (fig. II.42.) est à rejeter, l'acétal d'énol, stable, n'étant pas un produit de la réaction de Wittig.

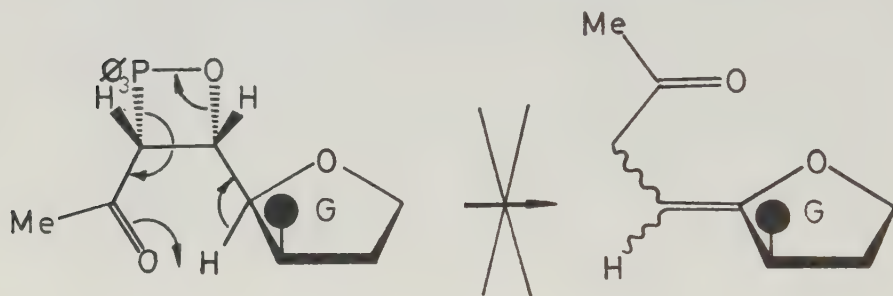


Fig. II.42.

Si l'on admet l'existence de l'anion énolique résultant d'une cycloréversion, on peut penser qu'en présence d'un ylides capable de lui rendre facilement le proton arraché, celui-ci redonne rapidement les dérivés carbonylés primitif et épimérisé.

Que l'on choisisse le mécanisme d'épimérisation contrôlée par le phosphorane ou de cycloréversion, il est à remarquer que les protons disponibles sont toujours les mêmes, et que si la réaction était faite avec un sucre marqué au deutérium en C-4, on devrait s'attendre à une conservation importante de l'entité marquée dans le produit épimérisé.

II. 4.5. Le mécanisme appliqué aux céto-sucres

Il est nécessaire de faire quelques remarques concernant l'application du mécanisme cyclique dans la série des céto-sucres.

Dans cette dernière série, la bêtaïne qui conduit l'épimérisation est la bêtaïne THREO qui est à l'origine de l'isomère de configuration $\underline{\underline{E}}$, et qui semble être la bêtaïne

thermodynamiquement. Cela expliquerait le rôle favorable joué par les solvants polaires aprotiques, qui en favorisant la réversion des bétaines (et donc la bétaine THRED) améliorent le rendement de l'épimérisation, par rapport au chloroforme capable de l'induire cependant, la réaction étant suffisamment lente.

De même, l'abaissement de la température de la réaction est un facteur qui agit dans le même sens.

L'épimérisation à partir de la cétone xylo n'a lieu qu'avec l'ylide (formyl)méthylènetriphénylphosphorane ; quelle est l'origine de cette surprenante discrimination ? Peut-être une raison topologique due à un encombrement stérique très différent du groupement fixé sur la carbonyle .

II. 4.6. Le mécanisme appliqué aux ylides partiellement stabilisés

Nous proposons ici, pour expliquer l'épimérisation obtenue avec les ylides partiellement stabilisés (3), les mêmes mécanismes décrits plus haut que nous symboliserons par la cycloréversion de l'unique bétaine responsable du phénomène dans le cas du (benzylidène)tri-phénylphosphorane et du (méthylthio)méthylènetriphénylphosphorane.

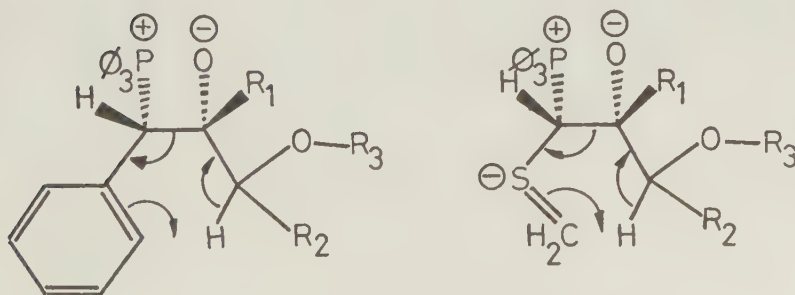


Fig. 11.43.

Dans le cas du premier ylides, par exemple, la densité électronique, et donc la basicité, des deux carbones en ortho du cycle benzénique ne sont, et de beaucoup, pas identiques (62)(63).

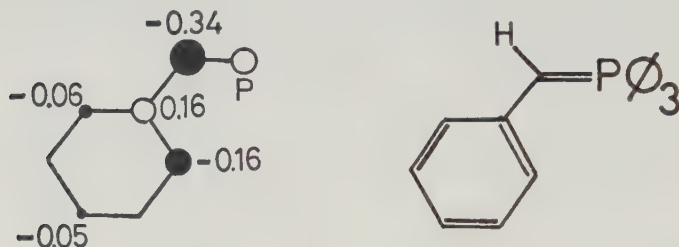


Fig. II.44.

Son analogue, 1'(allylidène)triphénylphosphorane porte aussi un carbone en γ du phosphore qui a des propriétés nucléophiles bien connues (64)(65 et réf. citées) (fig. II.45.) .

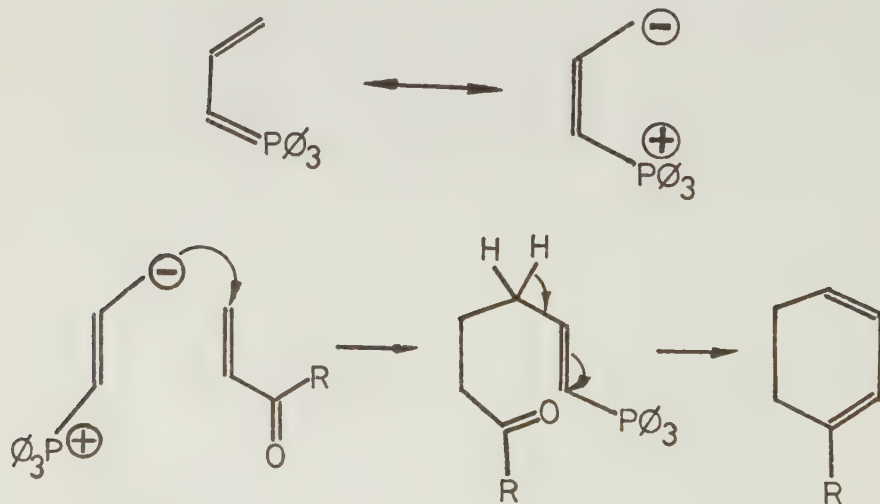


Fig. II.45.

PARTIE EXPERIMENTALE

Généralités

Les évaporations ont été réalisées sous vide à température inférieure à 40° C, et les c.c.m. analytiques faites sur plaques de 7,5 x 2,5 cm recouvertes d'une couche de 0,25 mm d'épaisseur de Silicagel HF Merck activé à 110° : distance de migration : 5 cm; solvants de migration :

Solvant de migration 1 : éther-hexane 2 : 1

Solvant de migration 2 : éther

Solvant de migration 3 : éther-hexane 1 : 1

Les taches ont été mises en évidence au moyen d'une lampe u.v., puis par pulvérisation d'une solution de permanganate de K et enfin de réactif molybdique sulfurique.

Les chromatographies sur couche mince préparatives (c.c.p.) ont été effectuées sur des plaques de 40 x 20 cm recouvertes d'une couche de 2 cm d'épaisseur de " Silicagel HF 254 Merck ", tandis que les chromatographies sur colonne sèche ont été réalisées sur " Silicagel Woelm dry column grade " ou " Merck 60 F254 " (70 à 230 mesh).

Tandis que les points de fusion étaient mesurés sous microscopie à platine chauffante Mettler FP 52, muni de l'appareil de lecture Mettler Fp5, les spectres de masse étaient enregistrés sur Varian SM 1B ou CH-4 et les α_D mesurés avec un polarimètre Schmidt et Haensch Polartronic I.

Les spectres de r.m.n. ont été enregistrés sur Perkin-Elmer R 32 (90 MHz) et Varian XL 100 , et les spectres de carbone-13 sur ce dernier appareil avec transformation de Fourier (étalon interne : TMS).

Les spectres i.r. ont été effectués sur Perkin-Elmer 357 avec des pastilles de KBr, plaques de NaCl ou en solution dans le solvant indiqué (dans une cellule de NaCl).

Les spectres u.v. ont, pour leur part, été enregistrés sur Unicam SP 800 B et les c.g.l. analytiques sur Perkin-Elmer (colonne de 2 m, Ø 3 mm, néopentylglycoliséacate 5 % sur

Chromosorb W 60-80 mesh). Les volumes de rétention relatifs V_{RR} ont été établis, pour une température donnée, par comparaison avec un étalon de 1,2:5,6-di-O-isopropylidène- α -L-glucose-furanose ($V_{RR} = 1$).

Enfin, les analyses élémentaires ont été effectuées par le Dr K. Eder (Ecole de Chimie de Genève) que je remercie bien vivement.

Méthode générale (partie 1) : paragraphe II. 2

Les ylides (acétyl)méthylènetriphénylphosphorane (66), (benzoyl)méthylènetriphénylphosphorane (66), (formyl)-méthylènetriphénylphosphorane (67)(68), (éthoxycarbonyl)-méthylènetriphénylphosphorane (8) et (aminocarbonyl)méthylènetriphénylphosphorane (69) ont été préparés selon les techniques respectives décrites dans la littérature.

Les furannos-3-uloses RIBO et XYLO ont été synthétisés selon les méthodes décrites par Bourgeois (3).

Ils ont été mis en réaction selon les conditions spécifiées dans les tableaux II.1, II.2. et II.3. .

Après la réaction, le solvant est évaporé, et le résidu repris par du 2-isopropoxypropane (éther diisopropylique) dans lequel l'oxyde de triphénylphosphine formé n'est que très peu soluble.

Après concentration, le résidu est fractionné³ par chromatographie sur colonne sèche de gel de silice ou par c.c.p. (solvant 1) . Une nouvelle chromatographie est parfois nécessaire, ainsi qu'une cristallisation lorsque le produit est un solide.

Méthode générale (partie 2) : paragraphe II. 3.

Les ylides (acétyl)----- et (éthoxycarbonyl)méthylènetri-phénylphosphoranes et certains aldéhydosucres, III (70), IV (71), VII (27), VIII (72) (73), synthétisés , ont été obtenus selon les techniques respectives décrites dans la littérature.

D'autres nouveaux aldéhydosucres utilisés dans ce Chapitre seront décrits et caractérisés au Chapitre IV.

Les réactions ont été effectuées selon les conditions spécifiées dans le Tableau II.10. .

Le solvant est évaporé après la réaction, et le résidu repris par du 2-isopropoxypropane (éther diisopropylique) dans lequel l'oxyde de triphénylphosphine n'est que très peu soluble.

Après concentration de la liqueur-mère, le résidu est fractionné sur colonne sèche de gel de silice ou par c.c.p. (solvant 1) .

Les rendements indiqués sont les rendements globaux de produits purs, homogènes par spectroscopie de r.m.n. et c.g.l. .

Partie 1

E-3-C-Acétyleméthylène-3-désoxy-1,2:5,6-di-O-isopropylidène-

α -D-ribo-hexofuranose (1)

Purifié par recristallisation (éther-éther de pétrole).

F : 83-84° α_D^{23} 212,5° (c 1,0 chloroforme)

ccm : Rf 0,55 (solvant 1) V_{RR}^{180} 1,54

uv : λ_{max}^{EtOH} 227 (7000)

ir : ν_{max}^{KEr} 1695 (CO), 1642 (C=C), 1380 et 1370 cm^{-1} (CMe₂)

rmn (¹H) : τ 3,41 (t, 1p, J_{2,3} 1,8 Hz, J_{3,4} 1,7 Hz, H-3');
4,11 (d, 1p, J_{1,2} 4,7 Hz, H-1); 4,34 (m, 1p, J_{2,4} 1,7 Hz,
J_{4,5} 2,7 Hz, H-4); 4,91 (dt, 1p, H-2); 5,71 (ddd, 1p,
J_{5,6a} 6,2 Hz, J_{5,6b} 7,8 Hz, H-5); 6,04 (dd, 1p, J_{6a,6b}
8,7 Hz, H_a-6); 6,56 (dd, 1p, H_b-6); 7,70 (s, 3p, Ac);
8,55 , 8,62 , 8,67 (3s, 3,3 et 6p, CMe₂).

sm : 101 (100), 198 (55), 140 (24), 97 (14), 43 (13), 283 (8)
(M⁺- Me⁺), 111 (7), 199 (6), 123 (6), 102 (6).

anal. (C₁₅H₂₂O₆ ; 298,34)

calculé : C 60,39 H 7,43

trouvé : 60,40 7,63

Z-3-C-Acétyleméthylène-3-désoxy-1,2:5,6-di-O-isopropylidène-

α -D-ribo-hexofuranose (2)

Obtenu comme décrit ci-dessus.

Sirop α_D^{27} 101° (c 1,0 chloroforme)

ccm : Rf 0,45 (solvant 1) V_{RR}^{180} 1,83

uv : λ_{max}^{EtOH} 226 (7100)

ir : ν_{max}^{film} 1705 (CO), 1650 (C=C), 1385 et 1375 cm^{-1} (CMe₂)

rmn (¹H) : τ 3,41 (t, 1p, J_{2,3} 1,5 Hz, J_{3,4} 1,8 Hz, H-3');
4,20 (d, 1p, J_{1,2} 4,2 Hz, H-1); 4,41 (dt, 1p, J_{2,4} 1,5 Hz,

H-2); 5,36 (m, 1p, H-4); 5,89-6,06 (m, 3p, H-5, H₂-6);
 7,66 (s, 3p, Ac); 8,52 , 8,55 , 8,60 et 8,63 (4s, 4x3p,
 CMe₂).
 sm : 101 (100), 198 (51), 43 (30), 140 (25), 183 (15) (M⁺ -
 Me⁺), 97 (11), 111 (9), 240 (5), 99 (5).
 anal (C₁₅H₂₂O₆ ; 298,34)
 calculé : C 60,39 H 7,43
 trouvé : 60,31 7,56

E- 3-C-Acétyleméthylène-3-désoxy-1,2:5,6-di-O-isopropylidène-

α-D-xylo-hexofuranose (3)

Purifié par recristallisation (éther-éther de pétrole).

F : 95-96,5° /α_D²⁶ -105,5° (c 1,0 chloroforme)

ccm : Rf 0,25 (solvant 1) V_{RR}¹⁸⁰ 1,54

uv : λ_{max}^{EtOH} 239 (4150)

ir : ν_{max}^{KBr} 1695 (CO), 1645 (C=C), 1386 et 1374 cm⁻¹ (CMe₂)

rmn (¹H) : τ 3,53 (dd, 1p, J_{2,3} 0,6 Hz, J_{3,4} 1,9 Hz); 4,16
 (d, 1p, J_{1,2} 3,9 Hz, H-1); 4,68 (dd, 1p, J_{4,5} 6,0 Hz, H-4);
 5,17 (dd, 1p, H-2); 5,48 (td, 1p, J_{5,6} 7,1 Hz, H-5); 6,10
 (d, 2p, H₂-6); 7,72 (s, 3p, Ac); 8,39 , 8,51 , 8,63 et
 8,65 (4s, 4x3p, CMe₂). (J_{4,5} 4,4 Hz (CCl₄))

sm : 101 (100), 198 (43), 43 (32), 140 (28), 111 (17), 97 (16),
 165 (13), 182 (11), 283 (10) (M⁺ - Me⁺), 73 (8).

anal. (C₁₅H₂₂O₆ ; 298,34)
 calculé : C 60,39 H 7,43
 trouvé : 60,32 7,57

Z-3-C-Acétyleméthylène-3-désoxy-1,2:5,6-di-O-isopropylidène-

α-D-xylo-hexofuranose (4)

Obtenu par deux c.c.p. successives (éther-hexane 3:1, puis
 éther-hexane 4:1) à partir des liqueurs-mères de recristalli-
 -sation de 3 .

Sirop $\alpha_D^{24} 81^\circ$ (c 0,5 chloroforme)
 ccm : Rf 0,25 (solvant 1) $V_{RR}^{180} 3,00$
 uv : $\lambda_{max}^{EtOH} 232$ (8200)
 ir : $\nu_{max}^{film} 1704$ (CO), 1650 (C=C), 1384 et 1374 cm^{-1} (CMe₂)
 rmn (¹H) : τ 3,63 (dd, 1p, J_{2,3} 1,2 Hz, J_{3,4} 1,7 Hz, H-3'); 4,2 (d, 1p, J_{1,2} 3,8 Hz, H-1); 4,48 (dd, 1p, H-2); 5,35 (dd, 1p, J_{4,5} 6,0 Hz, H-4); 5,57 (m, 1p, J_{5,6a} 6,0 Hz, J_{5,6b} 7,6 Hz, H-5); 5,97 (dd, 1p, J_{6a,6b} 8,3 Hz, H_a-6); 7,68 (s, 3p, Ac); 8,44 , 8,54 , 8,59 et 8,63 (4s, 4x3p, CMe₂).
 sm : 101 (100), 198 (56), 140 (30), 43 (20), 97 (18), 283 (15) (M⁺ -Me⁺), 111 (11), 137 (9), 199 (6).
 anal. (C₁₅H₂₂O₆ ; 298,34)
 calculé : C 60,39 H 7,43
 trouvé : 60,58 7,46

E-3-C-Benzoylméthylène-3-désoxy-1,2:5,6-di-O-isopropylidène-

α -D-ribo-hexofuranose (5)

Obtenu par recristallisation (éther-éther de pétrole) à partir des liqueurs-mères de cristallisation de 6 .

F : 114,5-116^o $\alpha_D^{22} 178^\circ$ (c 1,0 chloroforme)
 ccm : Rf 0,62 (solvant 1)
 uv : $\lambda_{max}^{EtOH} 265$ (12950)
 ir : $\nu_{max}^{KBr} 1671$ (CO), 1621 (C=C), 1597, 1578, 1492 et 1448 (Ph), 1383 et 1375 cm^{-1} (CMe₂)
 rmn (¹H) : τ 1,96-2,15 et 2,43-2,63 (2m, 2 et 3p, Ph); 2,74 (t, 1p, J_{2,3} 1,8 Hz, J_{3,4} 1,8 Hz, H-3'); 4,17 (d, 1p, J_{1,2} 4,8 Hz, H-1); 4,33 (m, 1p, J_{2,4} 1,8 Hz, J_{4,5} 2,8 Hz, H-4); 4,95 (dt, 1p, H-2); 5,74 (m, 1p, J_{5,6a} 5,9 Hz, J_{5,6b} 8,5 Hz, H-5); 6,05 (dd, 1p, J_{6a,6b} 8,5 Hz, H_a-6); 6,54 (t, 1p, H_b-6); 8,63 , 8,69 , 8,75 et 8,78 (4s, 4x3p, CMe₂).

sm : 101 (100), 260 (81), 105 (71), 202 (58), 57 (42), 149 (40),
71 (32), 85 (31), 97 (26), 83 (23) ... 345 (9) ($M^+ - Me^+$)

anal. ($C_{20}H_{24}O_6$; 360,41)
calculé C 66,65 H 6,71
trouvé 66,79 6,93

Z-3-C-Benzoylméthylène-3-désoxy-1,2:5,6-di-O-isopropylidène-

α -D-ribo-hexofuranose (6)

F : 106,5-107,5° / α_D^{28} 123° (c 0,7 chloroforme)

ccm : Rf 0,60 (solvant 1)

uv : λ_{max}^{EtOH} 263 (13250)

ir : ν_{max}^{KBr} 1680 (CO), 1640 (C=C), 1384 et 1374 cm^{-1} (CMe_2)

rmn (^1H) : τ 1,94-2,11 et 2,41-2,63 (2m, 2 et 3p, Ph); 2,56
(dd, 1p, $J_{2,3}$ 1,4 Hz, $J_{3,4}$ 1,4 Hz, H-3'); 4,15 (d, 1p,
 $J_{1,2}$ 4,0 Hz, H-1); 4,34 (dt, 1p, $J_{2,4}$ 1,4 Hz, H-2); 5,22
(m, 1p, H-4); 5,77-6,00 (m, 3p, H-5 et H_2 -6); 8,49 et
8,58 (2s, 2x6p, CMe_2).

sm : 101 (100), 260 (94), 202 (61), 105 (56), 97 (19), 43(18),
261 (17), 273 (17), 345 (12) ($M^+ - Me^+$), 302 (6).

anal. ($C_{20}H_{24}O_6$; 360,41)
calculé : C 66,65 H 6,71
trouvé : 66,65 6,90

E-3-C-Benzoylméthylène-3-désoxy-1,2:5,6-di-O-isopropylidène-

α -D-xyllo-hexofuranose (7)

Purifié par recristallisation (éther-éther de pétrole).

F : 115-117,5° / α_D^{180} -67° (c 1,1 chloroforme)

ccm : Rf 0,40 (solvant 1)

uv : λ_{max}^{EtOH} 265 (11050)

ir : ν_{max}^{KBr} 1673 (CO), 1633 (C=C), 1385 et 1375 cm^{-1} (CMe_2)

rmn (^1H) : τ 2,02-2,16 et 2,40-2,70 (2m, 2 et 3p, Ph); 2,80
(d élargi, 1p, $J_{2,3} \sim 0,5$ Hz, $J_{3,4}$ 2,1 Hz, H-3'); 4,13

(d, 1p, $J_{1,2}$ 4,0 Hz, H-1); 4,53 (dd, 1p, $J_{4,5}$ 6,0 Hz, H-4); 5,04 (s él., 1p, H-2); 5,44 (td, 1p, $J_{5,6}$ 7,1 Hz, H-5); 6,08 (d, 2p, H₂-6); 8,38 , 8,54 , 8,63 , 8,68 (4s, 4x3p, CMe₂).

sm : 101 (100), 260 (67), 105 (66), 202 (44), 43 (23), 97 (17), 345 (16) (M⁺ - Me⁺), 244 (13), 173 (12), 71 (12).

anal. (C₂₀H₂₄O₆ ; 360,41)
calculé : C 66,65 H 6,71
trouvé : 66,55 6,85

Z-3-C-Benzoylméthylène-3-désoxy-1,2:5,6-di-O-isopropylidène-

α-D-xyllo-hexofuranose (8)

Purifié par recristallisation (éther-éther de pétrole)

F : 154-155° / α_D²⁷ 24° (c 0,6 chloroforme)

ccm : Rf 0,45 (solvant 1)

uv : λ_{max}^{EtOH} 258 (9350)

ir : ν_{max}^{KBr} 1678 (CO), 1639 (C=C), 1384 et 1374 cm⁻¹ (CMe₂)

rmn (¹H) : τ 1,98-2,16 et 2,43-2,65 (2m, 2 et 3p, Ph); 2,87 (dd, 1p, $J_{2,3'}$ 1,2 Hz, $J_{3',4}$ 1,8 Hz, H-3'); 4,17 (d, 1p, $J_{1,2}$ 3,7 Hz, H-1); 4,43 (dd, 1p H-2); 5,22 (dd, 1p, $J_{4,5}$ 6,0 Hz, H-4); 5,49 (m, 1p, $J_{5,6a}$ 6,1 Hz, $J_{5,6b}$ 7,1 Hz, H-5); 5,97 (dd, 1p, $J_{6a,6b}$ 8,2 Hz, H_a-6); 6,04 (dd, 1p, H_b-6); 8,42 , 8,53 , 8,59 et 8,74 (4s, 4x3p, CMe₂).

sm : 260 (100), 202 (66), 101 (59), 105 (31), 173 (15), 97 (14), 261 (14), 345 (13) (M⁺ - Me⁺), 302 (9), 203 (9).

anal. (C₂₀H₂₄O₆ ; 360,41)
calculé : C 66,65 H 6,71
trouvé : 66,80 6,93

E-3-Désoxy-3-C-formylméthylène-1,2:5,6-di-O-isopropylidène-

α -D-ribo-hexofuranose (9)

Ce produit, présent dans le mélange, n'a pas pu être isolé à l'état pur.

Z-3-Désoxy-3-C-formylméthylène-1,2:5,6-di-O-isopropylidène-

α -D-ribo-hexofuranose (10)

Purifié par chromatographie sur colonne.

Sirop $/\alpha_D^{24} 125^\circ$ (c 0,8 chloroforme)

ccm : Rf 0,47 (solvant 1) $V_{RR}^{190} 2,20$

uv : $\lambda_{\max}^{EtOH} 221$ (9200)

ir : $\nu_{\max}^{film} 1692$ (CO), 1381 et 1370 cm^{-1} (CMe₂)

rmn (¹H) : τ -0,05 (d, 1p, J_{3',1}, 7,9 Hz, H-3'); 3,63 (dt, 1p, J_{2,3'}, 1,8 Hz, J_{3',4}, 1,8 Hz, H-3'); 4,06 (d, 1p, J_{1,2}, 4,5 Hz, H-1); 4,46 (dt, 1p, J_{2,4}, 1,8 Hz, H-2); 5,22 (m, 1p, H-4); 5,84-6,08 (m, 3p, H-5, H₂-6); 8,52 , 8,58 , 8,67 (3s, 3, 6 et 3p, CMe₂).

sm : 101 (100), 43 (41), 184 (39), 269 (31) (M⁺ - Me⁺), 45 (25), 126 (16), 59 (15), 133 (12), 57 (9), 71 (7).

anal. (C₁₄H₂₀O₆ ; 284,31)

calculé : C 59,14 H 7,09

trouvé : 59,32 7,15

E-3-Désoxy-3-C-formylméthylène-1,2:5,6-di-O-isopropylidène-

α -D-xylo-hexofuranose (11)

Purifié par recristallisation (éther-éther de pétrole).

F : 99-100,5^o $/\alpha_D^{21} 10,5^\circ$ (c 0,8 chloroforme)

ccm : Rf 0,38 (solvant 1)

uv : $\lambda_{\max}^{EtOH} 220$ (3960)

ir : $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ 1687 (CO), 1382 et 1372 cm^{-1} (CMe_2)

rmn (^1H) : τ 0,13 (d, 1p, $J_{3',3''}$ 7,0 Hz, H-3''); 3,66 (ddd, 1p, $J_{2,3'}$ 0,6 Hz, $J_{3',4}$ 2,0 Hz, H-3'); 4,16 (d, 1p, $J_{1,2}$ 3,9 Hz, H-1); 4,63 (dd, 1p, $J_{4,5}$ 5,0 Hz, H-4); 5,04 (s é1., 1p, H-2); 5,49 (m, 1p, $J_{5,6a}$ 6,0 Hz, $J_{5,6b}$ 7,7 Hz, H-5); 5,95 (dd, 1p, $J_{6a,6b}$ 8,3 Hz, H_a -6); 6,16 (dd, 1p, H_b -6); 8,40 et 8,60 (2s, 2 et 9p, CMe_2).

sm : 101 (100), 43 (35), 184 (29), 269 (21) ($\text{M}^+ - \text{Me}^+$), 126 (20), 151 (19), 59 (15), 73 (11), 123 (8), 72 (7).

anal. ($\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{O}_6$; 284,31)

calculé : C 59,14 H 7,09

trouvé : 59,10 7,07

Z-3-Désoxy-3-C-formylméthylène-1,2:5,6-di-O-isopropylidène-

α -D-xyl-o-hexofuranose (12)

Ce produit formé en faible quantité n'a pas pu être isolé.

E-3-Désoxy-1,2:5,6-di-O-isopropylidène-3-C-(E)-3-oxo-1-

propényl/méthylène- α -D-ribo-hexofuranose (13)

Séparé de 14 par chromatographie sur colonne (éther-hexane 1:1).

Sirop $[\alpha]_D^{24}$ 149° (c 0,5 chloroforme)

ccm : Rf 0,43 (solvant 1) V_{RR}^{190} 6,7

uv : $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ 276 (12600)

ir : $\nu_{\text{max}}^{\text{film}}$ 1694-1650 et 1605 (CO et C=C), 1387 et 1374 cm^{-1} (CMe_2)

rmn (^1H) : τ 0,42 (d, 1p, $J_{3',3''}$ 7,8 Hz, H-3'^{IV}); 2,51 (ad, 1p, $J_{3',3''}$ 11,5 Hz, $J_{3',3''}$ 15,2 Hz, H-3''); 3,34 (dt, 1p, $J_{2,3'}$ 1,8 Hz, $J_{3',4}$ 1,8 Hz, H-3'); 3,80 (dd, 1p, H-3''); 4,15 (d, 1p, $J_{1,2}$ 4,5 Hz, H-1); 4,91 (dt, 1p, $J_{2,4}$ 1,8 Hz, H-2); 5,02 (dt, 1p, $J_{4,5}$? Hz, H-4); 5,84-6,14 (m, 3p, H-5 et H₂-6); 8,51 , 8,59 , 8,66 et 8,74 (4s, 4x3p, CMe_2).

sm : 101 (100), 43 (47), 210 (26), 73 (13), 152 (12), 123 (7), 107 (6), 295 (5) ($M^+ - Me^+$), 102 (4), 177 (3).

anal. ($C_{16}H_{22}O_6$; 310,35)
calculé : C 61,92 H 7,15
trouvé : 62,06 7,23

Z-3-Désoxy-1,2:5,6-di-O-isopropylidène-3-C-(E)-3-oxo-1-propényl/méthylène- α -D-ribo-hexofuranose (14)

Séparé de 13 par chromatographie sur colonne (éther-hexane 1:1).

Sirop $/\alpha_D^{21} 216^0$ (c 1,8 chloroforme)

ccm : Rf 0,43 (solvant 1) $V_{RR}^{190} 5,80$

uv : $\lambda_{max}^{EtOH} 275$ (12250)

ir : $\nu_{max}^{film} 1690-1650$ et 1605 (CO et C=C), 1385 et 1375 cm^{-1} (CMe_2)

rmn (^1H) : τ 0,35(d, 1p, $J_{3,1,1,3}^{IV} 7,8\text{ Hz}$, H-3^{IV}); 2,55 (dd, 1p, $J_{3',3,1,1} 11,4\text{ Hz}$, $J_{3',1,1,3} 15,2\text{ Hz}$, H-3''); 3,30 (dt, 1p, $J_{2,3,1} 1,5\text{ Hz}$, $J_{3',4} 1,8\text{ Hz}$, H-3'); 3,75 (dd, 1p, H-3'''); 4,10 (d, 1p, $J_{1,2} 4,2\text{ Hz}$, H-1); 4,71 (dt, 1p, $J_{2,4} 1,5\text{ Hz}$, H-2); 5,29 (m, 1p, H-4); 5,88-6,13 (m, 3p, H-5 et H₂-6); 8,52 , 8,55 , 8,57 et 8,63 (4s, 4x3p, CMe_2).

sm : 101 (100), 210 (59), 43 (36), 152 (20), 295 (20) ($M^+ - Me^+$), 73 (14), 123 (11), 59 (10), 107 (8), 211 (7).

anal. ($C_{16}H_{22}O_6$; 310,35)
calculé : C 61,92 H 7,15
trouvé : 61,79 7,33

E-3-Désoxy-1,2:5,6-di-O-isopropylidène-3-C-(E)-3-oxo-1-propényl/méthylène- α -D-xyl-o-hexofuranose (15)

Séparé de 16 par chromatographie sur colonne (éther-hexane 1:1).

Sirop $/\alpha_D^{22} 67^0$ (c 0,5 chloroforme)

ccm : Rf 0,25 (solvant 1)

V_{RR}^{190} 10,5

uv : λ_{max}^{EtOH} 275 (14900)

ir : V_{max}^{film} 1690-1650 et 1603 (CO et C=C), 1387 et 1375 cm^{-1} (CMe₂)

rmn (¹H) : τ 0,41 (d, 1p, J_{3',1',3''} 7,5 Hz, H-3^{IV}); 2,66 (dd, 1p, J_{3',3'',1'} 11,5 Hz, J_{3',1',3''} 15,4 Hz, H-3'''); 3,37 (dd, 1p, J_{3',4} 1,9 Hz, H-3'); 3,82 (dd, 1p, H-3'''); 4,23 (d, 1p, J_{1,2} 3,8 Hz, H-1); 4,95 (dd, 1p, J_{4,5} 5,2 Hz, H-4); 5,12 (d, 1p, H-2); 5,54 (m, 1p, J_{5,6a} 6,3 Hz, J_{5,6b} 7,4 Hz, H-5); 6,02 (dd, 1p, J_{6a,6b} 8,6 Hz, H_a-6); 6,22 (dd, 1p, H_b-6); 8,44 , 8,59 , 8,63 et 8,66 (4s, 4x3p, CMe₂).

sm : 210 (100), 101 (51), 152 (34), 43 (24), 177 (16), 211 (10), 205 (10), 178 (9), 149 (9), 95 (7), ... 295 (3) (M⁺ - Me⁺).

anal. (C₁₆H₂₂O₆ ; 310,35)

calculé : C 61,92 H 7,15

trouvé : 61,97 7,42

Z-3-Désoxy-1,2:5,6-di-O-isopropylidène-3-C-(E)-3-oxo-1-

propényl/méthylène- α -D-xvlo-hexofuranose (16)

Séparé de 15 par chromatographie sur colonne .

Sirop $/\alpha_D^{24}$ 106,5° (c 0,6 chloroforme)

ccm : Rf 0,26 (solvant 1)

V_{RR}^{190} 9,55

uv : λ_{max}^{EtOH} 277 (13000)

ir : V_{max}^{film} 1780-1700 et 1610 (CO et C=C), 1386 et 1375 cm^{-1} (CMe₂)

rmn (¹H) : τ 0,33 (d, 1p, J_{3',1',3''} 7,6 Hz, H-3^{IV}); 2,62 (dd, 1p, J_{3',3'',1'} 11,2 Hz, J_{3',1',3''} 15,4 Hz, H-3'''); 3,52 (dt, 1p, J_{2,3} 1,5 Hz, J_{3',4} 1,8 Hz, H-3'); 3,78 (dd, 1p, H-3'''); 4,11 (d, 1p, J_{1,2} 4,0 Hz, H-1); 4,77 (dd, 1p, H-2); 5,29 (dd él., 1p, J_{4,5} 5,7 Hz, H-4), 5,56 (m, 1p,

$J_{5,6a}$ 6,0 Hz, $J_{5,6b}$ 7,3 Hz, H-5); 5,93⁴ (dd, 1p, $J_{6a,6b}$ 8,2 Hz, H_a -6); 6,11 (dd, 1p, H_b -6); 8,43 , 8,55 , 8,58 et 8,61 (4s, 4x3p, CMe_2).

sm : 152 (100), 101 (46), 210 (41), 211 (40), 123 (26), 55 (26), 295 (25) ($M^+ - Me^+$), 195 (19), 147 (11), 278 (8).

anal. ($C_{16}H_{22}O_6$; 310,35)

calculé : C 61,92 H 7,15

trouvé : 62,01 7,19

E-3-Désoxy-3-C-(éthoxycarbonyl)méthylène-1,2:5,6-di-O-

isopropylidène- α -D-ribo-hexofuranose (17)

Obtenu par c.c.p. à partir des liqueurs-mères de cristallisation de 18 .

Sirop V_{RR}^{180} 2,01

ccm : Rf 0,60 (solvant 1) / α_D^{26} 214° (c 0,6 $CHCl_3$)

uv : λ_{max}^{EtOH} 231 (4200)

ir : ν_{max}^{film} 1715 (CO), 1678 (C=C), 1383 et 1375 cm^{-1} (CMe_2)

rmn (^1H) : τ 3,81 (t, 1p, $J_{2,3}$ 1,8 Hz, $J_{3,4}$ 1,8 Hz, H-3'); 4,09 (d, 1p, $J_{1,2}$ 4,75 Hz, H-1); 4,26 (m, 1p, $J_{2,4}$ 1,8 Hz, $J_{4,5}$ 2,5 Hz, H-4); 4,93 (dt, 1p, $J_{5,6a}$ 6,5 Hz, $J_{5,6b}$ 8,0 Hz, H-5); 5,83 (q, 2p, J 7,1 Hz, CH_2 de Et); 6,04 (dd, 1p, $J_{6a,6b}$ 8,7 Hz, H_a -6); 8,58 , 8,62 , 8,68 (3s, 3, 3 et 6p, CMe_2); 8,70 (t, 3p, CH_3 de Et).

sm : 101 (100), 228 (26), 313 (13) ($M^+ - Me^+$), 170 (9), 43 (9), 73 (8), 124 (7), 102 (5), 97 (5), 153 (4).

anal. ($C_{16}H_{24}O_7$; 328,36)

calculé : C 58,53 H 7,38

trouvé : 58,46 7,58

Z-3-Désoxy-3-C-(éthoxycarbonyl)méthylène-1,2:5,6-di-O-

isopropylidène- α -D-ribo-hexofuranose (18)

Séparé de 17 par cristallisation (éther-éther de pétrole).

F : 69-70,5° α_D^{29} 114° (c 0,9 chloroforme)

ccm : Rf 0,58 (solvant 1) V_{RR}^{180} 2,35

uv : λ_{max}^{EtOH} 222 (7000)

ir : ν_{max}^{KBr} 1722 (CO), 1677 (C=C), 1384 et 1374 cm⁻¹ (CMe₂)

rmn (¹H) : τ 3,69 (dd, 1p, J_{2,3'} 1,3 Hz, J_{3',4} 2,1 Hz, H-3');
4,19 (d, 1p, J_{1,2} 4,1 Hz, H-1); 4,29 (dt, 1p, J_{2,4} 1,2
Hz, H-2); 5,25-5,43(m, 1p, H-4); 5,78 (q, 2p, J 7,2 Hz,
CH₂ de Et); 5,91-6,13 (m, 3p, H-5 et H₂-6); 8,50 , 8,56 ,
8,59 et 8,64 (4s, 4x3p, CMe₂), 8,69 (t, 3p, CH₃ de Et).

sm : 101 (100), 228 (29), 313 (15)(M⁺ - Me⁺), 170 (10), 124
(7), 43 (5), 225 (4), 229 (4), 255 (3), 73 (3).

anal. (C₁₆H₂₄O₇ ; 328,36)

calculé : C 58,53 H 7,38

trouvé : 58,54 7,58

E-3-Désoxy-3-C-(éthoxycarbonyl)méthylène-1,2:5,6-di-O-

isopropylidène- α -D-xvlo-hexofuranose (19)

Séparé de 20 par cristallisation (éther-éther de pétrole).

F : 56-57,5° α_D^{22} -41° (c 0,6 chloroforme)

ccm : Rf 0,45 (solvant 1) V_{RR}^{180} 3,86

uv : λ_{max}^{EtOH} 219 (5000)

ir : ν_{max}^{KBr} 1723 (CO), 1684 (C=C), 1384 et 1374 cm⁻¹ (CMe₂)

rmn (¹H) : τ 3,90 (dd, 1p, J_{2,3'} 0,6 Hz, J_{3',4} 2,0 Hz, H-3');
4,15 (d, 1p, J_{1,2} 3,9 Hz, H-1); 4,62 (dd, 1p, J_{4,5} 6,6
Hz, H-4); 5,16 (d él., 1p, H-2); 5,44 (q, 1p, J_{5,6a} 7,0
Hz, J_{5,6b} 7,0 Hz, H-5); 5,80 (q, 2p, J 6,9 Hz , CH₂ de
Et); 6,10 (d, 2p, H₂-6); 8,39 , 8,53 , 8,63 et 8,66
(4s, 4x3p, CMe₂); 8,72 (t, 3p, CH₃ de Et).

sm : 101 (10U), 313 (29), 228 (23), 43 (15), ⁴170 (11),
124 (7), 73 (7), 102 (6), 314 (5)(M⁺ - Me⁺), 59 (5).

anal. (C₁₆H₂₄O₇ ; 328,36)
calculé : C 58,53 H 7,38
trouvé : 58,52 7,52

Z-3-Désoxy-3-C-(éthoxycarbonyl)méthylène-1,2:5,6-di-O-
isopropylidène- α -D-xylo-hexofuranose (20)

Ce produit, formé en très faible quantité, n'a pas été isolé.

E-3-C-(aminocarbonyl)méthylène-3-désoxy-1,2:5,6-di-O-
isopropylidène- α -D-xylo-hexofuranose (21)

Ajouter à une solution de I (2,15 g ; 8,32 mmoles) dans du DMF (30 ml) une suspension de l'ylide (aminocarbonyl)-
-méthylènetriphénylphosphorane (4,6 g ; 14,4 mmoles) dans du DMF (70 ml). Laisser sous agitation pendant trois jours à température ambiante. Puis, évaporer le solvant et reprendre le résidu par 3 x 50 ml d'éther.

Une chromatographie sur colonne permet d'isoler facilement l'isomère ribo de configuration E (1,57 g) : rendement 63 %, et un mélange de cet isomère avec de la triphénylphosphine et une trace d'isomère Z.

Rendement global approximatif : 66 %

F : 180-2° / α _D²³ 216° (c 1 chloroforme)

ccm : hf 0,25 (solvant 2)

uv : λ _{max}^{EtOH} 217 (6750)

ir : ν _{max}^{KBr} 3429 et 3220 (NH₂), 1679 (CO), 1623 et 1611
(C=C et NH)

rmn (¹H) : τ 3,82 (t, 1p, J_{2,3} 1,8 Hz, J_{3,4} 1,3 Hz,

H-3') ; 4,03 (s él., 2p, NH₂) ; 4,09 (d, 1p, J_{1,2} 4,8 Hz,

H-1); 4,17 (ddd, 1p, $J_{4,5}$ 3,1 Hz, $J_{2,4}$ 1,8 Hz, H-4);
 4,91 (dt, 1p, H-2); 5,66 (ddd, 1p, $J_{5,6a}$ 6,3 Hz,
 $J_{5,6b}$ 7,75 Hz, H-5); 6,02 (dd, 1p, H-6a); 6,33 (dd,
 1p, $J_{6a,6b}$ 8,8 Hz, H-6b); 8,57, 8,61 et 8,66 (3s,
 3,3 et 6p, CMe_2) .

sm : 199 (100), 101 (52), 284 (24) ($M^+ - Me^+$), 141 (23),
 124 (17), 43 (13), 200 (11), 97 (11), 73 (3), 59 (3).

anal. : ($C_{14}H_{21}O_6N$; 299,33)

calculé : C 56,18 H 7,07 N 4,68

trouvé : 56,08 7,12 4,65

3-Désoxy-1,2:5,6-di-O-isopropylidène-3-C-(2-oxopropyl)-

α -D-érythro-hex-3-énofuranose (22)

A une solution d'un mélange des composés 1 et 2 (0,988 g ;
 3,31 mmoles) dans 25 ml de pyridine, on ajoute 0,5 ml de
 méthanol et maintient à 80° pendant 15 heures sous agita-
 -tion. Après évaporation des solvants, le résidu obtenu
 soumis à une c.c.p. fournit 0,604 g de 22 .

Rendement : 61 %

Sirop / α_D^{24} 33,5° (c 1,3 chloroforme)

ccm : Rf 0,58 (solvant 1) V_{RR}^{180} 1,67

ir : V_{max}^{film} 1716 (CO), 1385 et 1373 cm^{-1} (CMe_2)

rmn (^1H) : τ 4,02 (d, 1p, $J_{1,2}$ 5,3 Hz, H-1); 4,77 (d él.,
 $J_{2,5} \neq 0$, H-2); 5,35 (m, 1p, $J_{5,6a}$ 7,0 Hz, H-5); 5,88
 (dd, 1p, $J_{5,6b}$ 7,0 Hz, $J_{6a,6b}$ 8,3 Hz, H-6a); 6,03 (dd,
 1p, H-6b); 6,42 et 6,73 (syst. AB, 2p, J 17,4 Hz,
 H_2C-3'); 7,81 (s, 3p, $C(O)CH_3$); 8,57 et 8,64 (2s, 9 et
 3p, CMe_2) .

sm : 101 (100), 43 (48), 144 (20), 240 (19), 123 (18), 135

(13), 283 (13) ($M^+ - Me^+$), 153 (9), 111 (9), 298 (9) (M^+) .

anal. : ($C_{15}H_{22}O_6$; 298,34)

calculé : C 60,39 H 7,43

trouvé : 60,38 7,67

3-C-Benzoylméthyl-3-désoxy-1,2:5,6-di-O-isopropylidène-

α -D-érythro-hex-3-énofuranose (23)

Obtenu comme décrit pour 22 ou isolé par c.c.p. à partir des solutions utilisées pour les études cinétiques.

Rendement : 83 %

Sirop $[\alpha]_D^{22} 51^0$ (c 0,6 chloroforme)

ccm : Rf 0,6 (solvant 1)

uv : λ_{max}^{EtOH} 241 (11500)

ir τ_{film}^x 1688 (CO), 1600, 1583 et 1451 (Ph), 1384 et 1374 cm^{-1} (CMe₂)

rmn (¹H) : τ 1,98-2,10 et 2,44-2,69 (2m, 2 et 3p, Ph); 4,00 (d, 1p, J_{1,2} 5,3 Hz, h-1); 4,69 (d él., 1p, J_{2,5} ≠ 0, h-2); 5,29 (t él., 1p, J_{5,6a} 6,4 Hz, J_{5,6b} 7,1 Hz, h-5); 5,86 et 6,17 (2d, 2x1p, J 17,5 Hz, H₂C-3'); 5,86 (do, 1p, J_{6a,6b} 8,3 Hz, h-6a); 5,99 (dd, 1p, h-6b) ; 8,57 et 8,64 (2s, 9 et 3p, CMe₂) .

sm : 101 (100), 105 (72), 215 (19), 302 (16), 345 (10) ($M^+ - Me^+$), 149 (9), 244 (9), 123 (8), 202 (8), ... 360 (6) (M^+) .

anal. : ($C_{20}H_{24}O_6$; 360,41)

calculé : C 66,65 H 6,71

trouvé : 66,55 6,81

Partie 2

(Z)-5,6,8-Tridésoxy-1,2-O-isopropylidène-3-O-méthyl-

α -D-xylo-oct-5-éno-1,4-furanos-7-ulose (24)

Obtenu comme décrit ci-dessus (p. 71), puis distillé au moyen d'un four à boules rotatif.

Sirop $[\alpha]_D^{24} - 250^\circ$ (c 1,8 CCl_4)

ccm : Rf 0,50 (solvant 1) $V_{RR}^{180} 1,12$

uv : $\lambda_{\text{max}}^{\text{hexane}} 226$ (5700)

ir : $\nu_{\text{max}}^{\text{CCl}_4} 1692$ (CO), 1616 (C=C), 1384 et 1373 cm^{-1} (CMe₂)

rmn (¹H) : τ (solvant : CCl_4) 3,77 (d, 1p, J_{5,6} 11,6 Hz, J_{4,6} 0,5 Hz, H-6); 3,98 (dd, 1p, J_{4,5} 5,4 Hz, h-5); 4,22 (d, 1p, J_{1,2} 3,8 Hz, H-1); 4,73 (dd, 1p, J_{3,4} 3,3 Hz, H-4); 5,58 (d, 1p, H-2); 6,01 (d, 1p, H-3); 6,75 (s, 3p, OCH₃); 7,81 (s, 3p, C(O)CH₃); 8,56 et 8,74 (2s, 2x3p, CMe₂) .

sm : 43 (100), 85 (80), 59 (38), 54 (34), 87 (29), 95 (22), 111 (18), 58 (16), 57 (16), 73 (16), ... 227 (5) (M⁺ - Me⁺), 242 (1) (M⁺) .

anal. (C₁₂H₁₈O₅ ; 242,27)

calculé : C 59,49 H 7,49

trouvé : 59,61 7,67

(E)-5,6,8-Tridésoxy-1,2-O-isopropylidène-3-O-méthyl-

α -D-xylo-oct-5-éno-1,4-furanos-7-ulose (25)

Obtenu comme décrit ci-dessus (p. 71), puis recristallisé (solvant : éther-hexane 1:2) .

F : 62,0 - 62,7⁰ $[\alpha]_D^{26} - 71^\circ$ (c 1 chloroforme)

ccm : Rf 0,45 (solvant 1)

V_{RR}^{180} 1,12

uv : λ_{max}^{EtOH} 223 (8900)

ir : ν_{max}^{KBr} 1660 (CO), 1620 (C=C), 1385 et 1373 cm^{-1}
(CMe₂)

rmn (¹H) : τ 3,22 (dd, 1p, J_{4,5} 5,0 Hz, J_{5,6} 16,0 Hz, H-5);
3,64 (dd, 1p, J_{4,6} 1,1 Hz, H-6); 4,06 (d, 1p, J_{1,2}
3,8 Hz, H-1); 5,22 (ddd, 1p, J_{3,4} 3,2 Hz, H-4); 5,39
(d, 1p, H-2); 6,22 (d, 1p, H-3); 6,62 (s, 3p, O-CH₃);
7,73 (s, 3p, C(O)CH₃); 8,50 et 8,66 (2s, 2x3p, CMe₂).
sm : 85 (100), 86 (54), 227 (32) (M⁺ - Me⁺), 115 (20), 59
(19), 95 (12), 144 (11), 111 (11), 167 (9), 125 (9),
... 242 (2) (M⁺) .

anal. (C₁₂H₁₈O₅ ; 242,27)
calculé : C 59,49 H 7,49
trouvé : 59,55 7,59

(E)-5,6,8-Tridésoxy-1,2-O-isopropylidène-3-O-méthyl-

β -L-arabino-oct-5-éno-1,4-furanos-7-ulose (26)

Obtenu par réaction de Wittig dans le DMF. Ce produit
n'a pas été isolé à l'état pur.

ccm : Rf 0,5 (solvant 1) ; V_{RR}^{180} 0,94

rmn (¹H) : J_{5,6} 16 Hz

(Z)-3-Chloro-3,5,6,8-tétradésoxy-1,2-O-isopropylidène-

α -D-xyl-oct-5-éno-1,4-furanos-7-ulose (27)

Obtenu comme décrit ci-dessus (p. 71), puis distillé
au moyen d'un four à boules rotatif.

Sirop $[\alpha]_D^{24}$ - 142° (c 1,4 CCl₄)

ccm : Rf 0,70 (solvant 1) V_{RR}^{180} 0,65

uv : λ_{max}^{hexane} 219 (8350)

ir : $\nu_{\max}^{\text{CCl}_4}$ 1697 (CO), 1622 (C=C), 1386 et 1376 cm^{-1}
(CMe_2)

rmn (^1H) : τ 3,71 (dd, 1p, $J_{4,6}$ 1,0 Hz, $J_{5,6}$ 11,5 Hz, H-6); 3,98 (dd, 1p, $J_{4,5}$ 5,4 Hz, H-5); 4,11 (d, 1p, $J_{1,2}$ 3,6 Hz, H-1); 4,52 (ddd, 1p, $J_{3,4}$ 2,7 Hz, H-4); 5,35 (d, 1p, H-2); 5,37 (d, 1p, H-3); 7,78 (s, 3p, CH_3); 8,51 et 8,71 (2s, 2x3p, CMe_2) .

sm : 43 (100), 98 (36), 153 (28), 59 (23), 55 (13), 99 (11), 125 (9), 95 (9), 111 (6), 97 (6), ... 231 (2) ($\text{M}^+ - \text{Me}^+$), 246 (0,4) (M^+) .

anal. ($\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{O}_4\text{Cl}$; 246,69)
calculé : C 53,56 H 6,13 Cl 14,37
trouvé : 53,60 6,22 14,30

(E)-3-Chloro-3,5,6,8-tétradésoxy-1,2-O-isopropylidène-

α -D-xylo-oct-5-éno-1,4-furanos-7-ulose (28)

Obtenu comme décrit ci-dessus (p. 71), puis recristallisé (solvant : éther-hexane 1:2) .

F : 77,5-78,3 $^\circ$ / α_D^{23} - 66,5 $^\circ$ (c 1,7 chloroforme)

ccm : Rf 0,63 (solvant 1) ν_{RR}^{180} 1,43

uv : $\lambda_{\max}^{\text{EtOH}}$ 219 (12250)

ir : $\nu_{\max}^{\text{CHCl}_3}$ 1696 et 1675 (CO), 1624 (C=C), 1385 et 1376 cm^{-1} (CMe_2)

rmn (^1H) : τ 3,29 (dd, 1p, $J_{4,5}$ 4,5 Hz, $J_{5,6}$ 15,8 Hz, H-5); 3,63 (dd, 1p, $J_{4,6}$ 0,9 Hz, H-6); 3,99 (d, 1p, $J_{1,2}$ 3,5 Hz, H-1); 5,01 (ddd, 1p, $J_{3,4}$ 2,9 Hz, H-4); 5,24 (d, 1p, H-2); 5,68 (d, 1p, H-3); 7,72 (s, 3p, C(O)CH_3); 8,48 et 8,66 (2s, 2x3p, CMe_2) .

sm : 43 (100), 59 (47), 153 (17), 55 (16), 231 (13) ($\text{M}^+ - \text{Me}^+$), 98 (12), 113 (12), 131 (6), 233 (4) ($\text{M}^+ - \text{Me}^+$), 71 (4), ... 246 (0,7) et 248 (0,3) (M^+) .

anal. ($C_{11}H_{15}O_4Cl$; 246,69)
 calculé : C 53,56 H 6,13 Cl 14,37
 trouvé : 53,77 6,38 14,53

(Z)-Méthyl 5,6,8-tridésoxy-2,3-O-isopropylidène- α -D-lyxo-
oct-5-éno-1,4-furanos-7-uloside (29)

Obtenu comme décrit ci-dessus (p. 71), puis distillé
 au moyen d'un four à boules rotatif.

Sirop $/\alpha_D^{23} - 191^\circ$ (c 2,2 CCl_4)

ccm : Rf 0,55 (solvant 1) $V_{RR}^{180} 0,55$

uv : λ_{max}^{hexane} 215 (7700)

ir : $\nu_{max}^{CCl_4}$ 1697 (CO), 1620 (C=C), 1382 et 1373 cm^{-1}
 (CMe_2)

rmn (^1H) : τ 3,64 (dd, 1p, $J_{4,6}$ 0,6 Hz, $J_{5,6}$ 11,4 Hz,
 H-6); 3,86 (dd, 1p, $J_{4,5}$ 5,4 Hz, H-5); 4,76 (dd, 1p,
 $J_{2,3}$ 5,8 Hz, $J_{3,4}$ 3,8 Hz, H-3); 4,96 (dd, 1p, H-4);
 5,09 (s, 1p, H-1); 5,43 (d, 1p, H-2); 6,71 (s, 3p,
 O- CH_3); 7,74 (s, 3p, C(O) CH_3); 8,56 et 8,72 (2s, 2x3p,
 CMe_2) .

sm : 85 (100), 124 (57), 95 (37), 115 (26), 82 (25),
 129 (24), 125 (21), 227 (17) ($M^+ - Me^+$), 111 (17),
 81 (17) .

anal. ($C_{12}H_{18}O_5$; 242,27)
 calculé : C 59,49 H 7,49
 trouvé : 59,60 7,62

(E)-Méthyl 5,6,8-tridésoxy-2,3-O-isopropylidène- α -D-lyxo-
oct-5-éno-1,4-furanos-7-uloside (30)

Obtenu comme décrit ci-dessus (p. 71), puis recristal-
 lisé (solvant : éther-hexane 1:2) .

F : 79,5-81,5 $^\circ$ $/\alpha_D^{22} 7,5^\circ$ (c 2,1 chloroforme)

ccm : Rf 0,4 (solvant 1) $V_{RR}^{180} 0,66$

uv : $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ 220 (10900)

ir : $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ 1693 (C=O), 1632 (C=C), 1385 et 1373 cm^{-1}
(CMe_2)

rmn (^1H) : τ 3,21 (dd, 1p, $J_{4,5}$ 5,4 Hz, $J_{5,6}$ 16,2 Hz, H-5); 3,68 (dd, 1p, $J_{4,6}$ 0,8 Hz, H-6); 5,04 (s, 1p, H-1); 5,23 (dd, 1p, $J_{2,3}$ 5,75 Hz, $J_{3,4}$ 3,8 Hz, H-3); 5,40 (d, 1p, H-2); 5,45 (ddd, 1p, H-4); 6,64 (s, 3p, O- CH_3); 7,69 (s, 3p, C(O) CH_3); 8,54 et 8,68 (2s, 2x3p, CMe_2) .

sm : 85 (100), 124 (33), 143 (26), 82 (24), 81 (19), 100 (19), 59 (18), 109 (16), 43 (16), 227 (12) ($\text{M}^+ - \text{Me}^+$),
.... 242 (2) (M^+) .

anal. ($\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{O}_5$; 242,27)
calculé : C 59,49 H 7,49
trouvé : 59,54 7,59

(E)-Méthyl 5,6,8-tridésoxy-2,3-O-isopropylidène- β -L-ribo-
oct-5-éno-1,4-furanos-7-uloside (31)

Obtenu par réaction de Wittig dans le DMF. Ce produit n'a pas été isolé à l'état pur.

ccm : Rf 0,4 V_{RR}^{180} 0,72

rmn (^1H) : $J_{5,6}$ 16 Hz

(Z)- 5,8-Anhydro-5,6,7-trihydroxy-6,7-O-isopropylidène-
D-arabino-oct-3-èn-2-one (32)

Obtenu comme décrit ci-dessus (p.71), puis distillé au moyen d'un four à boules rotatif .

Sirop $[\alpha]_{\text{D}}^{24} - 387^{\circ}$ (c 4,8 CCl_4)

ccm : Rf 0,45 (solvant 1) V_{RR}^{180} 0,51

uv : $\lambda_{\text{max}}^{\text{hexane}}$ 219 (5400)

ir : $\nu_{\max}^{\text{CCl}_4}$ 1692 (CO); 1621 (C=C); 1382 et 1373 cm^{-1} (CMe_2)

rmn (^1H) : τ (CCl_4) 3,77 (d, 1p, $J_{3,4}$ 11,6 Hz, H-3); 3,96 (dd, 1p, $J_{4,5}$ 5,0 Hz, H-4); 5,10 (dd, 1p, $J_{5,6}$ 3,7 Hz, $J_{6,7}$ 6,0 Hz, H-6); 5,31 (dd, 1p, $J_{7,8pR}$ 3,7 Hz, H-7); 5,37 (dd, 1p, H-5); 6,08 (d, 1p, $J_{8pS,8pR}$ 10,3 Hz, H-8proS); 6,62 (dd, 1p, H-8proR); 7,80 (s, 3p, CH_3); 8,62, 8,77 (2s, 2x3p, CMe_2).

sm : 43 (100), 101 (25), 59 (24), 111 (23), 115 (20), 82 (19), 95 (11), 57 (11), 98 (11), 197 (4) ($\text{M}^+ - \text{Me}^+$), 212 (2) (M^+).

anal. ($\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{O}_4$; 212,25)

calculé : C 62,25 H 7,60

trouvé : 62,17 7,71

(E)-5,8-Anhydro-5,6,7-trihydroxy-6,7-O-isopropylidène-

D-arabino-oct-3-èn-2-one (33)

Obtenu comme décrit ci-dessus (p. 71), puis recristallisé (solvant : éther-hexane 1:1).

F : 161-163 $^{\circ}$ / α_D^{23} - 109,5 $^{\circ}$ (c 3,2 chloroforme)

ccm : Rf 0,25 (solvant 1) ν_{RR}^{180} 0,63

uv : $\lambda_{\max}^{\text{EtOH}}$ 220 (10550)

ir : $\nu_{\max}^{\text{CHCl}_3}$ 1696 et 1671 (CO), 1637 (C=C), 1385 et 1376 cm^{-1} (CMe_2)

rmn (^1H) : τ 3,19 (dd, 1p, $J_{4,5}$ 5,3 Hz, $J_{3,4}$ 16,2 Hz, H-4); 3,68 (dd, 1p, $J_{3,5}$ 1,2 Hz, H-3); 5,16 (dd, 1p, $J_{7,8pR}$ 3,25 Hz, H-7); 5,28 (dd, 1p, $J_{5,6}$ 3,3 Hz, $J_{6,7}$ 6,0 Hz, H-6); 5,88 (ddd, 1p, H-5); 5,90 (a, 1p, $J_{8pR,8pS}$ 10,8 Hz, H-8proS); 6,45 (dd, 1p, H-8proR); 7,71 (s, 3p, CH_3); 8,53 et 8,68 (2s, 2x3p, CMe_2).

sm : 43 (100), 55 (33), 82 (32), 59 (28), 115 (22), 83 (19), 85 (12), 57 (11), 111 (9), 98 (9) 197 (2) ($M^+ - Me^+$), 212 (0,5) (M^+) .

anal. ($C_{11}H_{16}O_4$; 212,25)

calculé : C 62,25 H 7,60

trouvé : 62,18 7,67

(E)-5,8-Anhydro-5,6,7-trihydroxy-6,7-O-isopropylidène-

D-ribo-oct-3-èn-2-one (34)

Obtenu par réaction de Wittig dans le DMF. Ce produit n'a pas été isolé à l'état pur.

ccm : Rf 0,25 V_{RR}^{180} 0,65

rmn (^1H) : $J_{3,4}$ 16,1 Hz

(E)-3,5,6,8-Tétradésoxy-1,2-O-isopropylidène- α -D-érythro-

oct-5-éno-1,4-furanos-7-ulose (35)

Obtenu comme décrit ci-dessus (p. 71), puis recristallisé (solvant : éther-hexane 1:2).

F : 54,5-55-5° $/\alpha_D^{26}$ - 54,5° (c 1,5 chloroforme)

ccm : Rf 0,40 (solvant 1) V_{RR}^{180} 0,75

uv : λ_{max}^{EtOH} 221 (12250)

ir : ν_{max}^{KBr} 1674 (CO), 1614 (C=C), 1383 et 1374 cm^{-1} (CMe₂)

rmn (^1H) : τ 3,25 (dd, 1p, $J_{4,5}$ 4,9 Hz, $J_{5,6}$ 15,9 Hz,

H-5); 3,70 (dd, 1p, $J_{4,6}$ 1,2 Hz, H-6); 4,13 (d, 1p, $J_{1,2}$ 3,7 Hz, H-1); 5,21 (m, 1p, $J_{3pS,4}$ 4,6 Hz, H-4);

5,23 (t, 1p, $J_{2,3pS}$ 4,6 Hz, H-2); 7,72 (dd, 1p, $J_{3pR,3pS}$ 13,2 Hz, H-3proR); 7,74 (s, 3p, CH₃); 8,38 (dddd, 1p, H-3proS); 8,48 et 8,67 (2s, 2x3p, CMe₂) .

sm : 59 (100), 197 (99) ($M^+ - Me^+$), 85 (62), 55 (62), 137 (49), 98 (39), 97 (39), 95 (34), 81 (28),

36 (18), ... 212 (0,5) (M^+) .

anal. ($C_{11}H_{16}O_4$; 212,25)

calculé : C 62,25 H 7,60

trouvé : 62,15 7,70

(E)-5,6,8-Tridésoxy-1,2-O-isopropylidène-3-O-méthyl-

α -D-ribo-oct-5-éno-1,4-furanos-7-ulose (36)

Obtenu comme décrit ci-dessus (p. 71), puis recristallisé (solvant : éther-hexane 1:2) .

F : 124-125,5° / α_D^{26} 62° (c 0,7 chloroforme)

ccm : Rf 0,35 (solvant 1) V_{RR}^{180} 1,31

uv : λ_{max}^{EtOH} 224 (11200)

ir : ν_{max}^{KBr} 1676 (CO), 1646 (C=C), 1383 et 1372 cm^{-1} (CMe₂)

rmn (¹H) : τ 3,22 (dd, 1p, J_{4,5} 4,7 Hz, J_{5,6} 15,9 Hz, H-5); 3,64 (dd, 1p, J_{4,6} 1,2 Hz, H-6); 4,18 (d, 1p, J_{1,2} 3,7 Hz, H-1); 5,30 (t, 1p, J_{2,3} 4,1 Hz, H-2); 5,44 (ddd, 1p, J_{3,4} 9,1 Hz, H-4); 6,51 (s, 1p, OCH₃); 6,60 (d, 1p, H-3); 7,73 (s, 1p, C(O)CH₃); 8,40 et 8,62 (2s, 2x3p, CMe₂) .

sm : 85 (100), 227 (50) ($M^+ - Me^+$), 153 (30), 95 (28), 115 (26), 111 (25), 143 (19), 86 (15), 167 (14), 125 (14), ... 242 (3) (M^+) .

anal. ($C_{12}H_{18}O_5$; 242,27)

calculé : C 59,49 H 7,49

trouvé : 59,29 7,57

(E)-5,6,8-Tridésoxy-3-C-éthyl-1,2-O-isopropylidène-3-O-

méthyl- α -D-ribo-oct-5-éno-1,4-furanos-7-ulose (37)

Obtenu comme décrit ci-dessus (p. 71), puis recristal-

-lisé (solvant : éther-hexane 1:2) .

Amorphe $[\alpha]_D^{22} 18^{\circ}$ (c 3,5 chloroforme)

ccm : Rf 0,45 (solvant 1) $V_{RR}^{180} 1,82$

uv : $\lambda_{\max}^{\text{EtOH}}$ 227 (11450)

ir : $\nu_{\max}^{\text{CHCl}_3}$ 1694 et 1671 (CO), 1628 (C=C), 1386 et 1377 cm^{-1} (CMe₂)

rmn (¹H) : τ 3,21 (dd, 1p, J_{4,5} 4,1 Hz, J_{5,6} 16,1 Hz, H-5); 3,62 (DD, 1p, J_{4,6} 1,4 Hz, H-6); 4,30 (d, 1p, J_{1,2} 3,6 Hz, H-1); 5,31 (dd, 1p, H-4); 5,63 (d, 1p, H-2); 6,61 (s, 3p, OCH₃); 7,75 (s, 3p, C(O)CH₃); 8,42 et 8,64 (2s, 2x3p, CMe₂); 8,49 (dd, 2p, CH₂ de Et); 9,09 (t, 3p, CH₃ de Et) .

sm : 113 (100), 114 (69), 43 (64), 143 (51), 97 (43), 55 (24), 85 (23), 171 (21), 125 (21), 57 (18), ... 255 (7) (M⁺ - Me⁺) .

anal. (C₁₄H₂₂O₅ ; 270,33)

calculé : C 62,20 H 8,20

trouvé : 62,09 8,19

(Z)-5,6-Didésoxy-1,2-O-isopropylidène-3-O-méthyl- α -D-xylono-

hept-5-éno-1,4-furanuronate d'éthyle (38)

Obtenu comme décrit ci-dessus (p. 71), puis distillé au moyen du four à boules rotatif .

Sirop $[\alpha]_D^{22} - 149^{\circ}$ (c 3,6 chloroforme)

ccm : Rf 0,75 (solvant 1)

uv : $\lambda_{\max}^{\text{EtOH}}$ 212 (6100)

ir : $\nu_{\max}^{\text{CHCl}_3}$ 1709 (CO), 1645 (C=C), 1386 et 1377 cm^{-1} (CMe₂)

rmn (¹H) : τ 3,70 (dd, 1p, J_{4,5} 6,8 Hz, J_{5,6} 11,75 Hz, H-5); 4,05 (d, 1p, J_{1,2} 3,8 Hz, H-1); 4,10 (dd, 1p,

$J_{4,6}$ 1,4 Hz, H-6); 4,39 (ddd, 1p, $J_{3,4}$ 3,3 Hz, H-4); 5,42 (d, 1p, H-2); 5,82 (q, 2p, J 7,1 Hz, CH_2 de Et); 5,96 (d, 1p, H-3); 6,66 (s, 3p, OCH_3); 8,49 et 8,69 (2s, 2x6p, CMe_2); 8,70 (t, 3p, CH_3 de Et) .

sm : 85 (100), 211 (51), 59 (47), 129 (45), 43 (39), 83 (26), 115 (23), 87 (23), 58 (22), 55 (21), ... 257 (14) ($\text{M}^+ - \text{Me}^+$) .

anal. ($\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{O}_6$; 272,30)
calculé : C 57,34 H 7,40
trouvé : 57,43 7,50

(E)- 5,6-Didésoxy-1,2-O-isopropylidène-3-O-méthyl- α -D-xyl-o-
hept-5-éno-1,4-furanuronate d'éthyle (39)

Obtenu comme décrit ci-dessus (p. 71), puis distillé au moyen du four à boules rotatif .

Sirop $[\alpha]_D^{25} - 58^\circ$ (c 3,1 chloroforme)
ccm : Rf 0,65 (solvant 1)

uv : $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ 217 (6450)

ir : $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ 1710 (CO), 1665 (C=C), 1385 et 1373 cm^{-1} (CMe_2)

rnm (^1H) : τ 3,06 (dd, 1p, $J_{4,5}$ 4,9 Hz, $J_{5,6}$ 15,7 Hz, H-5); 3,86 (dd, 1p, $J_{4,6}$ 1,7 Hz, H-6); 4,06 (d, 1p, $J_{1,2}$ 3,8 Hz, H-1); 5,22 (ddd, 1p, $J_{3,4}$ 3,4 Hz, H-4); 5,39 (d, 1p, H-2); 5,80 (q, 2p, J 7,1 Hz, CH_2 de Et); 6,22 (d, 1p, H-3); 6,62 (s, 3p, OCH_3); 8,50 et 8,67 (2s, 3x6p, CMe_2); 8,71 (d, 3p, CH_3 de Et) .

sm : 85 (100), 59 (62), 58 (38), 43 (29), 86 (23), 57 (21), 55 (19), 115 (15), 68 (11), 111 (10), ... 257 (7) .
($\text{M}^+ - \text{Me}^+$) .

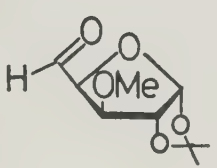
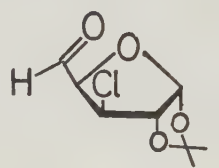
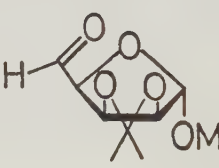
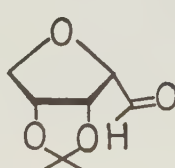
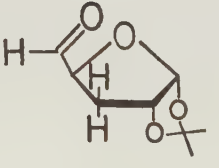
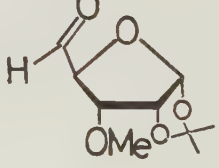
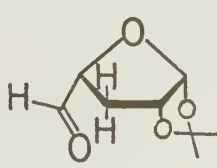
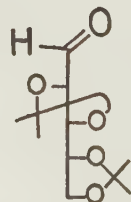
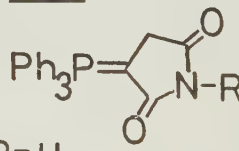
anal. ($\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{O}_6$; 272,30)
calculé : C 57,34 H 7,40
trouvé : 57,16 7,34

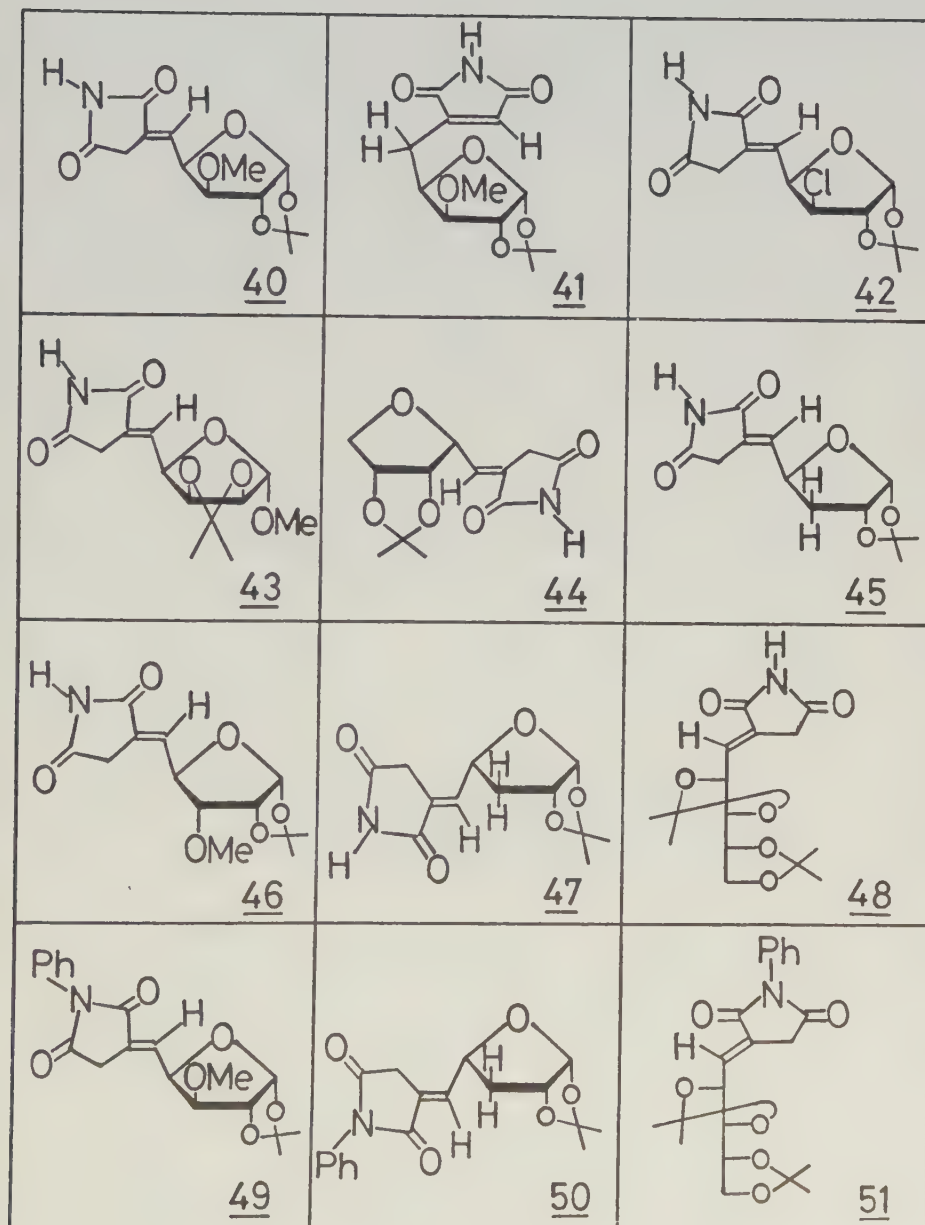
C H A P I T R E I I I

METHINOLOGUES DE C - GLYCOSIDES :
=====

certaines ANALOGUES de la SHOWDOMYCINE
=====

et leurs PROPRIETES ANTITUMORALES
=====

 <u>III</u>	 <u>IV</u>	 <u>V</u>
 <u>VI</u>	 <u>VII</u>	 <u>VIII</u>
 <u>IX</u>	 <u>XI</u>	<u>Ylide</u> :  <u>XII</u> R=H R=Ph



III. 1. Introduction

=====

III. 1.1. Les composés à carbonyle conjugué naturels

et synthétiques et leur pouvoir alkylant

Les α -méthylène lactones (pour une revue : Grieco (74)
et d'autres systèmes insaturés conjugués tels que quinones
et maléimides possèdent parfois des caractéristiques
antibiotiques intéressantes et certaines propriétés anti-
-tumorales. Ces agents "thérapeutiques" peuvent être de
petites molécules (fig. III.1.)

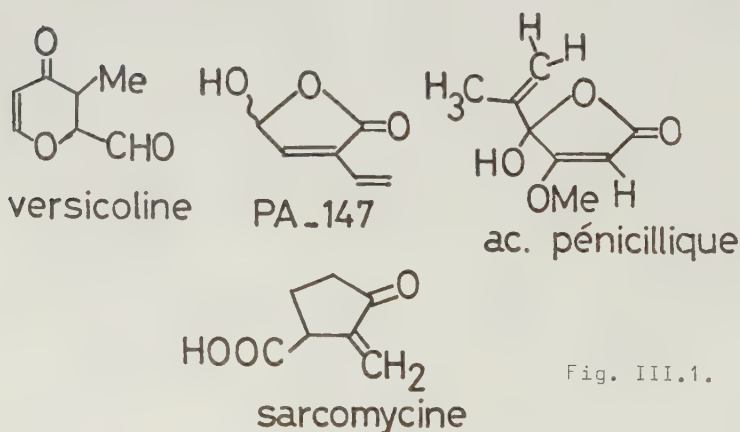


Fig. III.1.

Outre leur action sur les enzymes (inhibition de la phos-
-phofructokinase (75) (76) et de la glycogènesynthé-
-tase (77) par exemple) et sur d'autres protéines et
polypeptides in vivo, le groupement alkylant peut aussi
agir comme piège à cystéine (78), dans le cas, par
exemple, des cellules de la leucémie lymphoblastique hu-
-maine (qui ont un besoin absolu de L-cystéine (79)).

De nombreuses molécules plus grosses, les lactones sesqui-

-terpéniques d'origine naturelle, sont l'objet d'une étude intensive vu leurs caractéristiques antitumorales intéressantes. Nous ne citerons ici que quelques exemples pris dans la littérature.

Par exemple Hall, Lee et coll. (80) constatent que les lactones sesquiterpéniques (hélénaline, tenuline et

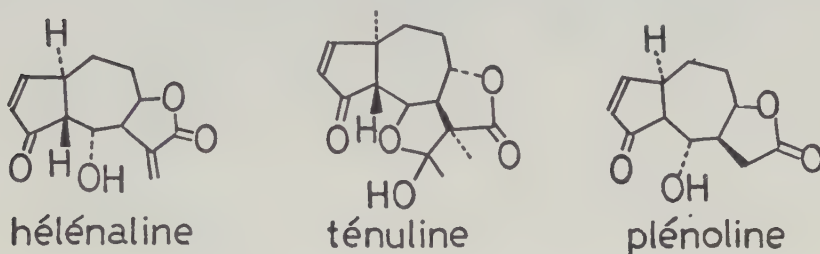


Fig. III.2.

plénoline) (fig. III.2.), possédant au moins un système $O=CC=CHR$, alkylent par addition de Michael le groupe thiol du glutathion réduit et de la L-cystéine in vitro; ces auteurs mettent en relation cette observation bien connue (76) (81) avec l'activité antitumorale de ces composés dans les ascites d'Ehrlich, les sarcomes de Walker 256 et, dans une moindre mesure, dans le test leucémique P388.

Dans ce dernier test utilisé pour nos composés décrits plus bas, les valeurs T/C sont respectivement de 127, 131 et 134 ... (et 186 pour le standard de 6-mercaptopurine).

Si les lactones naturelles ont une activité antitumorale, leur utilisation clinique n'est pas envisageable actuellement du fait de leur grande cytotoxicité.

La manipulation chimique faisant varier l'environnement stérique et électronique du système conjugué peut, dans un proche avenir, permettre de diminuer la toxicité de ces composés en en tempérant la réactivité, et en rendant l'alkylation plus sélective.

Certaines recherches sont poursuivies dans ce sens sur

de petites molécules, par exemple, par Cassady (82)(83), Grieco (84) et Rosowsky (78). Un succès prometteur dans cette direction a été obtenu avec la création de diurétiques du type de l'acide éthacrynique (fig. III.3.).

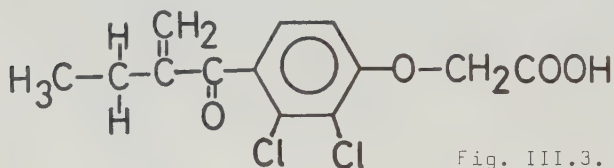


Fig. III.3.

Des études cinétiques tentant de trouver une corrélation entre la réactivité de la cystéine et la potentialité des groupements alkylants se sont révélées peu satisfaisantes (85)(86). D'autre part, l'environnement des sites alkylants joue sans doute un rôle important (solubilité, encombrement stérique, activation ou inactivation catalytique etc ...), ce qui expliquerait les grandes différences d'activité des divers agents alkylants. Le concept d'alkylation bioréductive comme mécanisme d'action de certains composés pharmacopotentiels est en plein développement et d'un grand intérêt pour les chimistes organiciens (87). Une molécule inactive à l'état oxydé est réduite biologiquement dans l'organisme, devenant un produit à "pharmacophore" alkylant potentiel : (fig. III.4.)

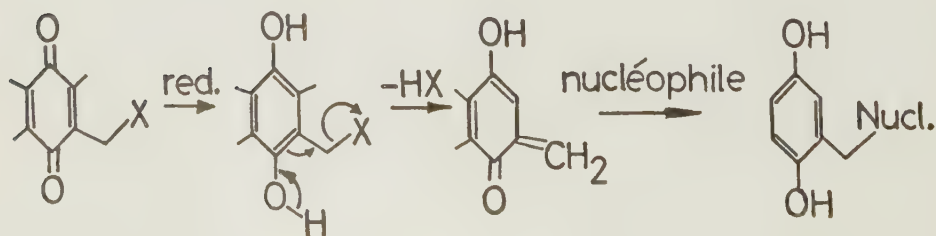


Fig. III.4.

Dans la série des quinones, un certain nombre¹ de composés, ayant une activité antibiotique et antitumorale ont été isolés; on peut citer, par exemple, deux dérivés naphtho-quinoniques récemment décrits, les juglomycines A et B, à structure de C-nucléoside inversé (88)(89), qui ont une certaine parenté avec les sucres synthétisés et testés que nous décrivons dans ce chapitre .

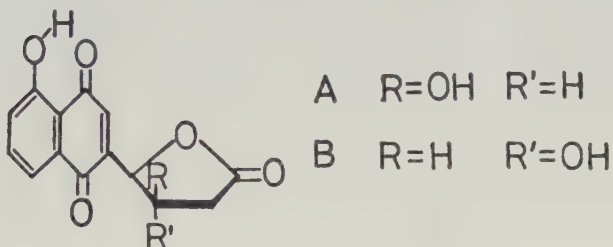


Fig. III.5.

III. 1.2. Maléimides d'origine naturelle

Le cycle maléimide a des propriétés alkylantes et est bien connu comme agent bloquant des groupes sulphydriques des protéines.

Il n'existe à l'heure actuelle que trois composés naturels isolés connus possédant ce cycle maléimide.

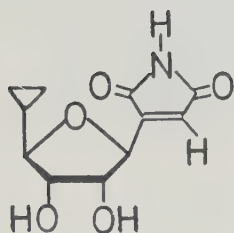
Il s'agit de :

--- la showdomycine, un C-nucléoside antibiotique, inhibiteur à large spectre des bactéries G⁺ et G⁻ et possédant des propriétés antitumorales (90)(91) (92) ;

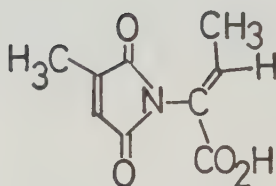
--- le pencolide, un métabolite isolé d'un milieu de culture de *Penicilium multicolor* (93).

--- la maléimycine, isolée récemment (94)(95) qui inhibe la croissance d' *E. coli*,

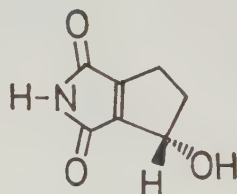
Staphylococcus aureus, *Micobacterium phlei* et des cellules L-1210 de la leucémie.



showdomycine



pencolide



maléimycine

Fig. III.6.

III. 1.3. La showdomycine (96)(97)

C'est un nucléoside parent de l'uridine et de la pseudouridine. Sa structure chimique de C-nucléoside a été élucidée récemment (98)(99)(100).

Cet antibiotique provoque chez *E. coli* une biosynthèse massive d'ARNs non complémentaire de l'ADN.

Un certain nombre d'enzymes sont irréversiblement inactivées. Cette action, due à l'alkylation des groupes -SH des protéines, est annulée si la double liaison de l'hétérocycle est réduite. La phosphorylation du sucre augmente aussi énormément cette action inhibitrice.

Cet antibiotique a la propriété d'être assez peu toxique envers la cellule, mais en présence d'autres agents alkylants, il est noté à ce sujet un étonnant effet synergique.

Outre la showdomycine, des dérivés ont été synthétisés, qui portent par exemple un groupement méthyle en C-3 de l'hétérocycle (101) (cycle citraconimide), un carbocycle (102) ou un cycle N-(méthoxycarbonyl)-pyrrolidinique (103) à la place du cycle tétrahydro-

-furannique, de même que la D,L-2'-désoxyshowdomycine (104) .

III. 1.4. Synthèse de la showdomycine et de ses analogues

La synthèse chimique de C-nucléosides est d'un intérêt évident (105). La showdomycine et certains de ses dérivés ont été synthétisés à partir de l'aldéhydosucre correspondant (106) (fig. III.7.) via le cétoester (107), obtenu également par ozonolyse d'un précurseur aromatique.

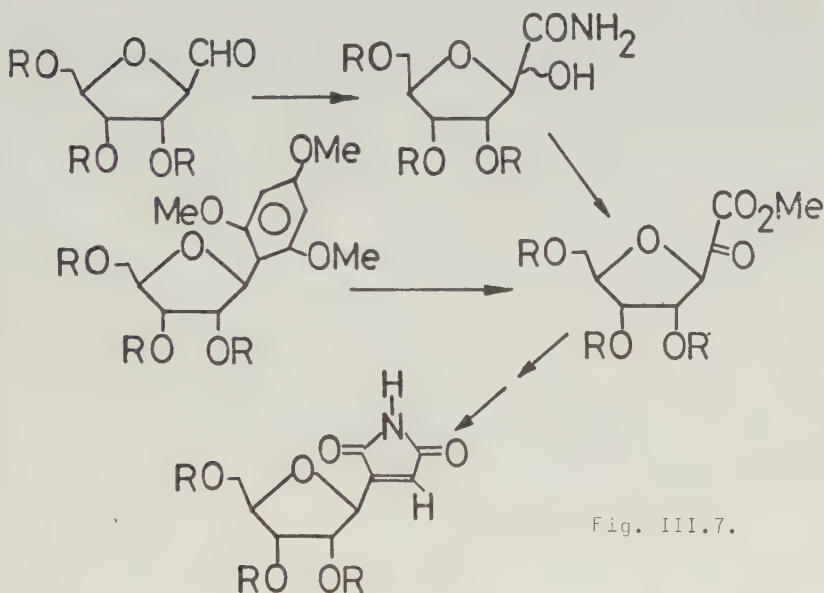


Fig. III.7.

D'autres synthèses ont été très récemment décrites (108) (109) (110) (111).

Il y a quelques années, une technique décrite semblait pouvoir permettre de synthétiser cet antibiotique à partir de l'ylide du phosphore (succinimidinylidène)tri-phénylphosphorane obtenu par Hedaya et coll. (112).

Cet ylide toutefois ne réagissait pas avec le ribose en l'absence de groupement protecteur. L'aldéhydosucre dibenzylidéné, par contre, donnait un produit d'alkylidénation (113)(114).

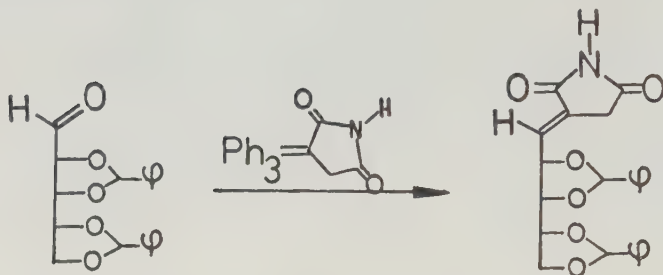


Fig. Ill.8.

Ces travaux n'ont, semble-t-il, pas été poursuivis.

.... Nous décrivons dans ce chapitre l'utilisation de cet ylides du phosphore et de son analogue N-phénylé sur différents aldéhydosucres bloqués.

Les méthinologues de C-glycosides obtenus sont aussi intéressants sur le plan synthétique que du point de vue de leur éventuelle propriété antitumorale.

Trois d'entre eux ont été testés par le National Cancer Institut (de même qu'une énone du Chapitre II).

Les résultats prometteurs de ces tests préliminaires sont décrits sous III. 2.6. .

III. 2. Résultats obtenus =====

III. 2.1. Conditions expérimentales

Les réactions de Wittig ont été faites en mettant en présence dans le DMF à température ambiante pendant 48 heures l'ylide (1,6 équivalents) et l'aldéhyde (1 équivalent) fraîchement distillé.

III. 2.2. Nature des aldéhydoses

Les différents aldéhydoses utilisés sont au nombre de huit : voir " Principaux composés du Chapitre III ". Outre certains aldéhydes déjà cités au Chapitre II, deux nouveaux aldéhydoses, déjà décrits, apparaissent ici : les composés X (27) et XI (115)

III. 2.3. Synthèse des ylides succinimidinylidène triphénylphosphoranes

Hedaya et coll. (112) synthétisent les ylides de ce type de la manière suivante :

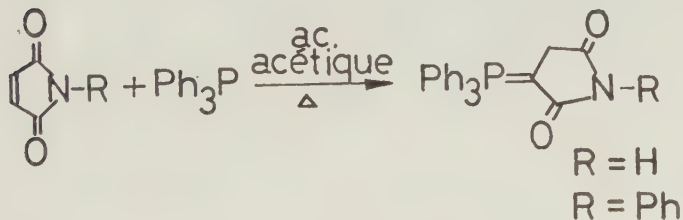


Fig. III.9.

La maléimide est un produit coûteux et sa synthèse à partir de l'anhydride maléique donne de mauvais rendements : le produit est surtout difficile à isoler à l'état pur,

car il est très soluble dans l'eau ; il peut être cependant purifié par sublimation.

Une méthode de synthèse " sèche " de cyclisation de l'amide en présence de P_2O_5 permet d'isoler le produit pur et cristallin sublimé avec un rendement compris entre 10 et 20 %.

Une nouvelle méthode a été décrite par Tawney et coll. (116). Ces auteurs synthétisent la maléimide à partir de l'anhydride maléique et l'urée; le chauffage de la N-aminocarbonylmaléimide dans le DMF est délicat, car la température doit être suffisante, mais pas trop élevée.

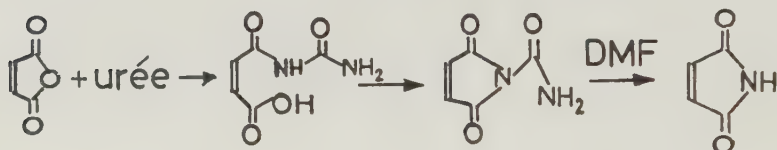


Fig. III.10.

Notre synthèse de l'ylide a été faite à partir de ce dernier produit : en milieu acide acétique, il y a dé-carbamylation de l'hétérocycle, tandis que la triphénylphosphine attaque la double liaison.

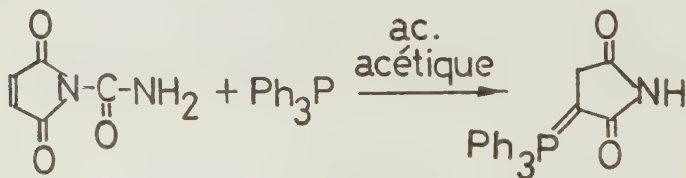


Fig. III.11.

Le rendement moyen de cette réaction est compris entre 50 et 60 %, et les conditions sont identiques à celles décrites par Hedaya et coll.

III. 2.4. Résultats obtenus et propriétés chimiques des analogues de la showdomycine

Les réactions de Wittig d'ylides stabilisés donnent toujours d'une façon prépondérante l'isomère de configuration $\underline{\underline{E}}$. L'ylide (succinimidinylidène)triphénylphosphorane qui est plus stable que l'(aminocarbonyl)méthylène-triphenylphosphorane conduit exclusivement à l'isomère de configuration $\underline{\underline{E}}$, sauf si le carbone voisin de celui qui porte le groupement formyle de l'aldéhyde primitif, porte un hydroxyle bloqué en relation " cis ". Dans ce dernier cas, on peut constater la présence (r.m.n. du produit brut) d'un faible pourcentage (12 à 20 %) d'isomère de configuration $\underline{\underline{Z}}$, dont le carbone oléfinique est moins déblindé, tout en ayant le même aspect, que celui de l'autre isomère géométrique.

Ne travaillant le plus souvent qu'avec de petites quantités d'aldéhydosucres, nous n'avons pu isoler aucun isomère $\underline{\underline{Z}}$: ajoutons que la stabilité de cet isomère sur le silicagel n'est pas grande.

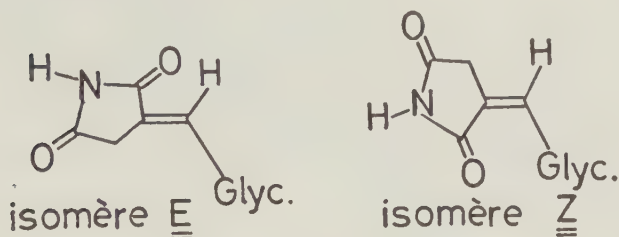


Fig. III.12.

Dans le cas de la réaction de Wittig sur l'aldéhydosucre III, l'isomère $\underline{\underline{Z}}$ entrevu, à côté de l'isomère $\underline{\underline{E}}$ et un autre produit, n'est pas retrouvé après chromatographie. Il semble que la plus grande partie de celui-ci se soit transformée en ce troisième produit aperçu dans le mélange brut : celui-ci a été isolé et caractérisé il s'agit d'une maléimide substituée, produit de " reconjugaison " prototropique.

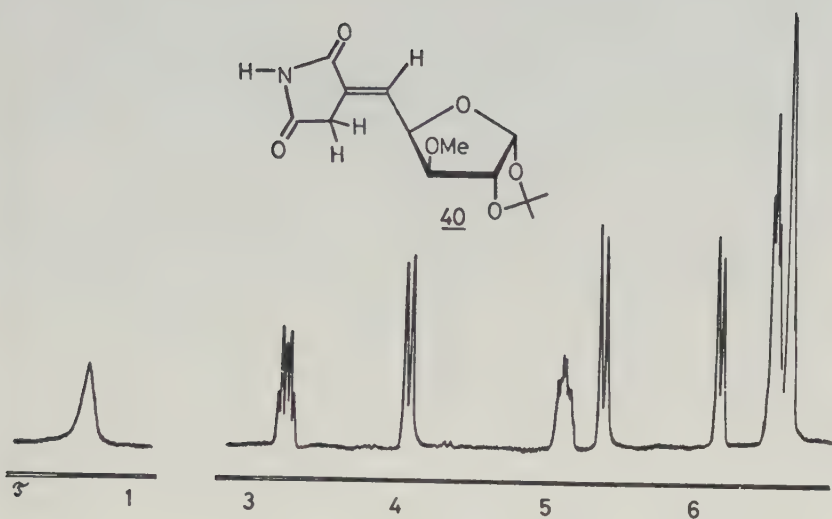


Fig. III.15.

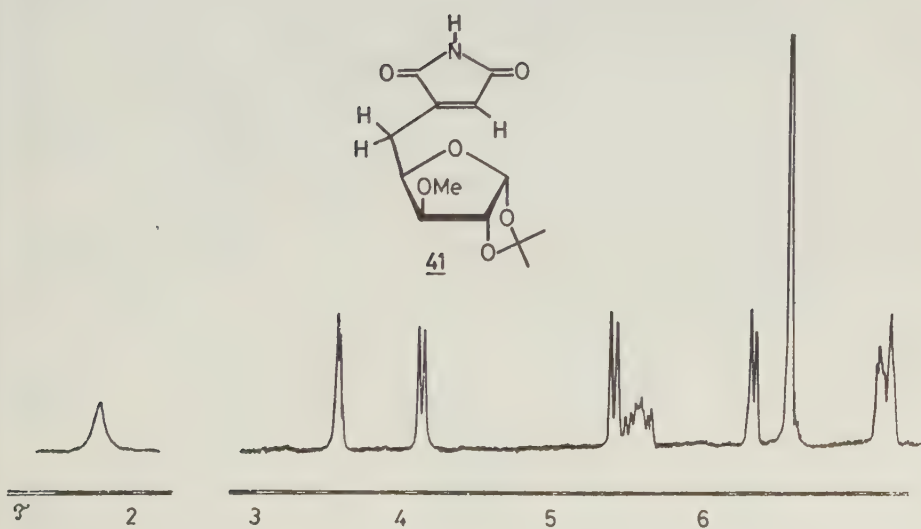


Fig. III.16.

III. 2.5. Conformation de ces méthinologues de C-glycosides

En ce qui concerne la conformation du cycle furannique, on ne remarque que des changements très mineurs dans les constantes de couplage de ces composés par rapport à celles des composés du Chapitre II.

On ne note, de plus, que de petites différences dans l'équilibre conformationnel autour de la liaison $C^{\beta}-C^{\gamma}$ par rapport aux mêmes composés. Les différences concernant la constante de couplage $J^{\beta,\gamma}$, correspondant dans la majorité des cas à $J_{4',5'}$, différence inférieure à 1,5 Hz, est la preuve d'une variation faible dans les populations relatives aux différents rotamères décalés présents.

Il existe aussi deux sortes de couplage à longue distance décelées dans la plupart des composés :

- un couplage allylique du proton $H-C^{\beta}$ avec chacun des protons du CH_2 de l'hétérocycle. Ces deux constantes de couplage, égales, ont une valeur typique d'une relation transoïde ($J = -2,3$ Hz) ;
- une autre constante de couplage à longue distance à travers 5 liaisons (^5J) entre le méthylène et le proton γ (avec transmission à travers la double liaison) a été observée. Bien que très petite et non mesurable, elle(s) existe(nt), puisque la multiplicité de H^{γ} est très supérieure au doublet de doublet généralement attendu.

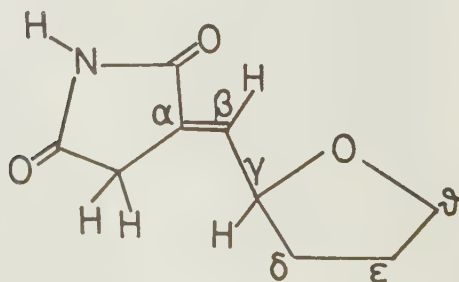
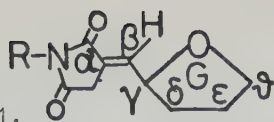


Fig. III.17.

Tableau III.1.



Composé	J _{β,γ}	J _{γδ}	J _{δε}	J _{εζ}
<u>40</u> 	4,9	3,1	0	3,7
<u>42</u> 	4,2	3,0	0	3,4
<u>43</u> 	5,3	3,6	5,7	0
<u>44</u> 	5,2	?	?	0(p $\underline{\underline{R}}$) 2,9(p $\underline{\underline{S}}$)
<u>45</u> 	5,3	11,2(p $\underline{\underline{S}}$) 4,6(p $\underline{\underline{R}}$)	4,3(p $\underline{\underline{S}}$)	3,6
<u>46</u> 	6,3	8,6	4,2	3,7
<u>47</u> 	5,7	?	2,0(p $\underline{\underline{S}}$)	3,9
<u>49</u> 	4,7	3,25	0	3,8
<u>50</u> 	6,1	?	2,0(p $\underline{\underline{S}}$)	3,8
<u>48</u> ^(H) <u>51</u> ^(Ph)	6,7/ 6,5	—	—	—

III. 2.6. Propriétés antitumorales de quelques produits testés par le N. C. I. (National Cancer Institut)

Les produits 40 , 48 , 49 , de même que l'énone 25, ont été envoyés au National Cancer Institut américain en vue de tests de routine concernant leur éventuelle action antitumorale (fig. III.18.) :

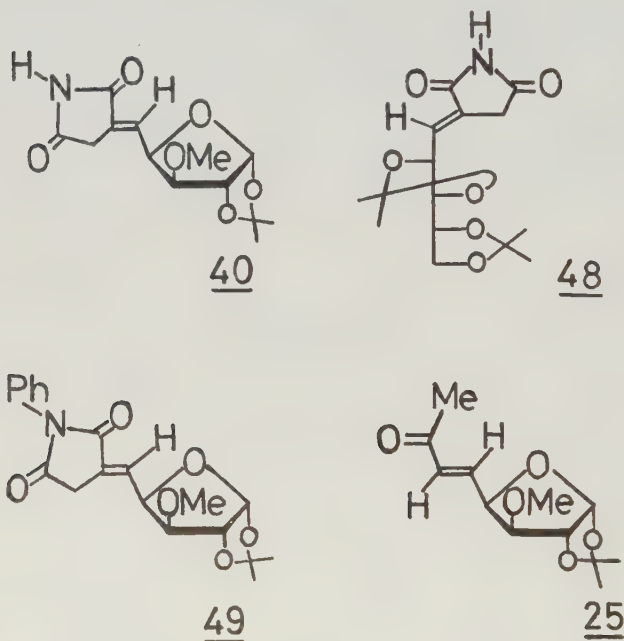


Fig. III.18.

Les tests préliminaires

Ces tests préliminaires ont été exécutés au Battelle Memorial Institut, dans un premier temps sur des souris mâles portant une tumeur de leucémie lymphocytaire P388. Neuf injections intrapéritonéales salines à partir du jour d'implantation de la tumeur, à raison d'une par jour, ont permis de démontrer que TROIS des quatre composés (40 , 48 et l'énone 25) ont un effet antitumoral non négligeable (Tableau III.2.) .

composé	dose par injection et par kilo	différence de poids des animaux	évaluation de la tumeur		pourcentage T/C	toxicité (nb d'animaux survivants)
			test	contrôle		
<u>40</u>	200	-1,4	13,9	10,6	131	6 / 6
	100	-0,5	12,3	10,6	116	6 / 6
	50	-0,1	11,8	10,6	111	6 / 6
<u>48</u>	200	-1,3	13,0	10,6	122	6 / 6
	100	-1,3	12,8	10,6	120	6 / 6
	50	-0,9	11,4	10,6	107	6 / 6
<u>49</u>	400	0,0	11,8	11,7	100	4 / 6
	200	0,1	12,0	11,7	102	6 / 6
	100	0,1	11,4	11,7	97	6 / 6
<u>25</u>	200	-3,9	—	10,6	—	2 / 6
	100	-1,1	14,0	10,6	132	6 / 6
	50	-0,3	11,4	10,6	107	6 / 6

Tableau III.2.

L'évaluation de l'effet des produits testés est donnée en pourcentage de survie par rapport à un groupe de souris témoin.

Une valeur T/C (souris testées/ souris témoins) supérieure à 107 est déjà caractéristique (si elle est reproductible) d'une certaine action antitumorale du composé testé.

Pour que d'autres tests soient entrepris, le N.C.I. considère en général qu'une valeur de 125 doit être obtenue.

On constate donc que deux des trois analogues de la showdomycine, les deux non substitués sur l'atome d'azote, sont susceptibles d'être actifs, tandis que le composé 49, peut-être pour des raisons de solubilité, est inactif. Ces résultats préliminaires montrent, de plus, qu'une énone simple, 25, peut avoir des caractéristiques "thérapeutiques" semblables.

Les tests de confirmation

Des tests de confirmation sur des SOURIS FEMELLES de ces résultats préliminaires sont en cours, et les premiers résultats, pour 48 et l'énone 25, nous ont été communiqués récemment.

Tandis que l'activité de l'énone 25 est confirmée, celle de 48 n'a pas pu être reproduite ; pour ce dernier produit, un nouveau test préliminaire de confirmation est en cours .

Nous attendons aussi le test de confirmation du composé 40 qui ne nous est pas encore parvenu . **) voir page suivante

Résultats des tests de confirmation de l'énone 25

PRINT CRITERIA		DISTR CODE	1ST SCR	SCREENING DATA SUMMARY										NSC 295305			
		J32A	03	DEVELOPMENTAL THERAPEUTICS PROGRAM										Date 5/26/78 Page 1			
		N.C. DATE		ACQ	ORG	DISTR. INSTIT. CODES				R.C. DATE	PUB	CR	SS	OTHER			
S1	ONS																
SAMPLE NUMBER	TEST	TUMOR	PARAMETER	DATE	CONTR. NUMBER	DATE	ROUTE	ROUTE	ROUTE	DOSE/PPJ	TOXICITY DAY SURVIVORS	CONTROL STUDY RE-TEST	ANIMAL EVALUATION	PERCENT TUMOR	PERCENT TUMOR	PERCENT TUMOR	PERCENT TUMOR
NA00006	PS 3	1	16	03	6092	784	21	+1	1	09301	200	2	6	1.9-3.9	0.0	10.6	22P1
NA00006	PS 3	1	15	03	6092	784	21	+1	1	09302	100	6	6	1.9-1.114	0.0	10.6132	22P1
NA00006	PS 3	1	16	03	6092	784	21	+1	1	09303	50.0	6	6	1.9-	3.11.4	10.6107	22P1
NA00006	PS 3	1	16	03	6200	784	21	+1	1	09301	200	2	6	1.6-1.6	0.0	11.0	22P1*
NA00006	PS 3	1	16	03	6200	784	21	+1	1	09302	100	6	6	1.6-1.813	8	11.0125	22P1*
NA00006	PS 3	1	16	03	6200	784	21	+1	1	09303	50.0	6	6	1.6-	112.4	11.0112	22P1*
NA00006	PS 3	1	16	03	6200	784	21	+1	1	09304	25.0	6	6	1.6-	911.7	11.0106	22P1*
*** 06	PS 3	1	1						1	+1	1	09		PRESUMPTIVE ACTIVITY CONFIRMED BY FIRST SCREENER.			

Tableau III.3.

" DCT Panel of Antitumor Screens "

L'énone 25, ayant donc passé avec succès les tests préliminaires du DTP (Drug Therapeutic Program), une revue de ses résultats a été faite " afin de déterminer si la structure chimique et l'activité méritaient la poursuite des tests " dans le " DCT Panel of Antitumor Screens " (DCT = Division of Cancer Treatment).

Comme le montre la Figure III.19., chaque année 500 à 1000 composés, ayant subi avec succès les tests préliminaires, sont choisis de cette manière pour cette panoplie de tests (117), qu'est en train de subir la showdomycine elle-même (NSC-93047) (118) .

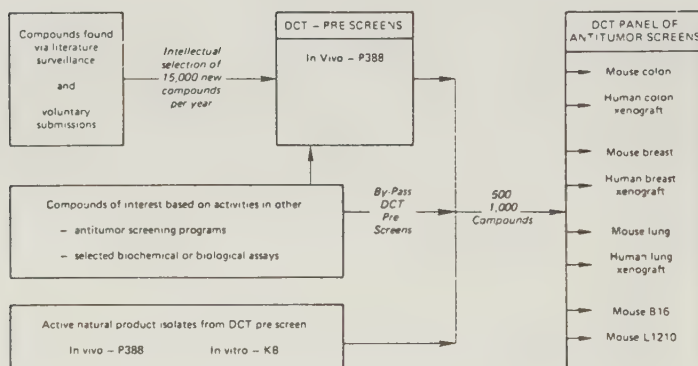


Fig. III.19.

L'énone 25 semble mériter un certain intérêt puisqu'elle vient d'être choisie pour passer cette panoplie de tests qui précèdent d'éventuels essais cliniques du DEP (Drug Evaluation Program).

Alors qu'une quantité de 1,5 g est nécessaire pour des essais préliminaires complets, 25 grammes de l'énone 25 sont requis à ce stade .

Spectre de r.m.n. du ^{13}C de 40 et 25

L'action antitumorale de ces deux composés est due, au moins en partie, au système à carbonyle conjugué. Dès lors, la connaissance de l'environnement électronique au niveau du système conjugué n'est pas sans intérêt. Les spectres de r.m.n. du carbone-13 de ces deux composés intéressants sont décrits ci-dessous.

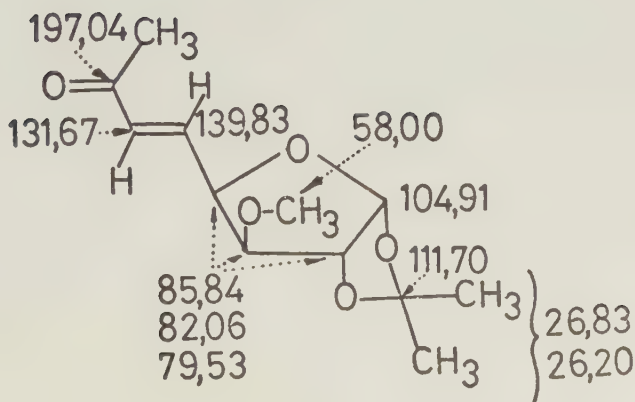
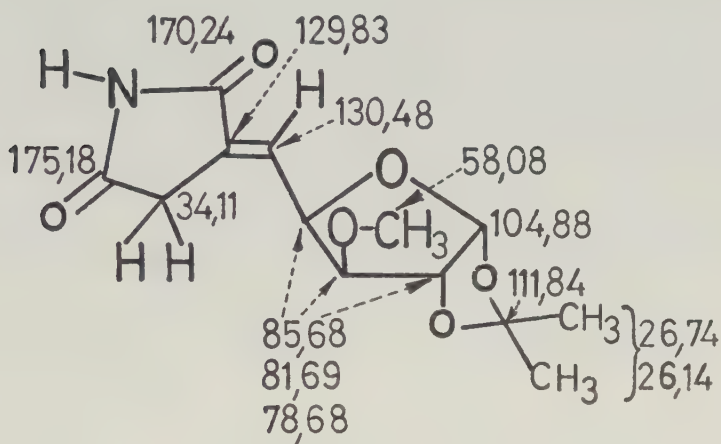


Fig. III.20.

Il n'est pas exclu cependant qu'un autre mécanisme inter-vienne parallèlement, ou que l'alkylation soit facilitée par la participation du reste glycosyle à une catalyse.

Quoi qu'il en soit, l'utilisation de sucre portant un " pharmacophore ", un sucre alkylant par exemple, est d'un intérêt potentiel évident, puisque la solubilité de ces composés peut être modulée en fonction de la nécessité par blocage ou déblocage partiel des groupements hydroxyles.

L'envoi au N.C.I. de composés plus polaires à carbonyle conjugué est à l'étude, car il serait intéressant de connaître le profil idéal du reste glycosyle.

PARTIE EXPERIMENTALE

Préparation de l'ylide succinimidinylidènetriphénylphos- -phorane XII (R = H)

La N-aminocarbonylmaléimide (116) (5,0 g ; 35,7 mmoles) et la triphénylphosphine (12 g ; 45,7 mmoles) dans 50 ml d'acide acétique glacial sont chauffés sous agitation pendant 30 minutes sur un bain de vapeur. La moitié de l'acide acétique est ensuite évaporée, et le reste trituré avec de l'éther.

On obtient l'ylide XII sous forme d'une poudre qui, après séchage peut être utilisée telle quel. L'ylide peut être recristallisé dans l'acétone.

Rendement : 57 % (non optimisé).

Attention : le rendement peut varier très sensiblement selon la température et la durée de chauffage.

Technique générale de préparation des méthinologues de de C-glycosides

Les réactions de Wittig ont été faites en mettant, en présence dans du DMF (diméthylformamide) à température ambiante pendant 48 heures, l'ylide (1,6 équivalent) et l'aldéhyde (1 équivalent) fraîchement distillé.

Le solvant est évaporé ensuite sous pression réduite, et le résidu extrait trois fois à l'éther contenant 10 % de méthanol (en tout 50 ml de solvant pour 0,250 g d'aldéhydosucre de départ). Lors des réactions avec l'ylide N-phényl-succinimidinylidènetriphénylphosphorane (112), l'extraction est faite à l'éther sans méthanol.

Le solvant d'extraction évaporé, une chromatographie sur colonne sèche ou sur c.c.p. fournit le produit exclusif ou prépondérant de la réaction de configuration E .

3-(E)-(5'-Désoxy-1',2'-O-isopropylidène-3'-O-méthyl- α -D-xylo-pentofuranos-5'-ylidène)-succinimide (40)

Préparé comme décrit ci-dessus à partir de III (0,984 g ; 4,87 mmoles) (70) (-) et l'ylide XII (R = H) (2,80 g ; 7,8 mmoles) et séparé par c.c.p. du produit 41 (respectivement 88 et 12 %).

Rendement global : 81,2 %.

Poudre amorphe $[\alpha]_D^{29} = 53,8^{\circ}$ (c 3,6 chloroforme)

ccm : Rf 0,65 (solvant 2)

uv : $\lambda_{\max}^{\text{EtOH}}$ 223 (16300)

ir : $\nu_{\max}^{\text{CHCl}_3}$ 3418 (NH), 1770, 1718 et 1688 (CO et C=C), 1385 et 1377 cm^{-1} (CMe₂)

rmn (¹H) : τ 0,68 (s él., 1p, NH); 2,23 (dt, 1p, J_{4',5'}, 4,9 Hz, J_{4a,5'} $\cong$ J_{4b,5'}, 2,3 Hz, H-5'); 4,06 (d, 1p, J_{1',2'}, 3,7 Hz, H-1'); 5,13 (m, 1p, ⁵J_{4a,4'} $\neq$ 0, H-4'); 5,39 (d, 1p, H-2'); 6,17 (d, 1p, J_{3',4'}, 3,1 Hz, H-3'); 6,53 (m, 2p, H₂-4); 6,63 (s, 3p, OCH₃); 8,49 et 8,66 (2s, 2x3p, CMe₂).

sm : 59 (100), 198 (70), 58 (69), 85 (55), 115 (46), 135 (43), 194 (31), 167 (31), 268 (29) (M⁺ - Me⁺), 168 (29).

anal. (C₁₃H₁₇O₆N ; 283,28)

calculé : C 55,12 H 6,05 N 4,94

trouvé : 55,10 6,24 4,89

3-(5'-Désoxy-1',2'-O-isopropylidène-3'-O-méthyl- α -D-xylo-pentofuranos-5'-yl)-maléimide (41)

Préparé comme décrit pour 40 et séparé par c.c.p. (12 %) de 40 (88 %).

Sirop $[\alpha]_D^{24} = 40,5^{\circ}$ (c 1,5 chloroforme)

ccm : Rf 0,9 (solvant 2)

uv : $\lambda_{\max}^{\text{EtOH}}$ 222 (12200)

ir : $\nu_{\max}^{\text{CHCl}_3}$ 3445 (NH), 1774 et 1722 (CO), 1787 et 1778

cm⁻¹ (CMe₂)

rmn (¹H) : **τ** 1,79 (s él., 1p, NH); 3,53 (m, 1p, J_{4,5'a} = J_{4,5'b} 0,7 Hz, H-4); 4,10 (d, 1p, J_{1',2'} 4,0 Hz, H-1'); 5,41 (d, 1p, H-2'); 5,57 (ddd, 1p, J_{3',4'} 3,1 Hz, ⁵J_{4',5'a} 7,2 Hz, ⁵J_{4',5'b} 5,9 Hz, H-4'); 6,33 (d, 1p, H-3'); 6,58 (s, 3p, OCH₃); 7,21 (m, 2p, H-5a et H-5'b); 8,50 et 8,67 (2s, 2x3p, CMe₂).

sm : 85 (100), 194 (75), 43 (72), 222 (63), 59 (59), 136 (41), 58 (40), 87 (39), 167 (38), 268 (31) (M⁺ - Me⁺).

anal. (C₁₃H₁₇O₆N ; 283,28)

calculé : C 55,12 H 6,05 N 4,94

trouvé : 55,23 6,18 5,05

3-(E)(3'-chloro-3',5'-didésoxy-1',2'-O-isopropylidène-**α**-D-xylo-pentofuranos-5'-ylidène)-succinimide (42)

Préparé comme décrit ci-dessus à partir de IV (0,310 g ; 1,50 mmole) et l'ylide XII (R = H) (0,87 g ; 2,42 mmoles).
Obtenu après c.c.p. : 0,327 g (1,14 mmole).

Rendement : 75,8 %

Cristallisation partielle (éther-hexane 1:1) à - 20°.

F : 172-174° / **α**_D²⁹ - 37° (c 0,7 chloroforme)

ccm : Rf 0,85 (solvant 2)

uv : **λ**_{max}^{EtOH} 221 (12700)

ir : **ν**_{max}^{KBr} 3242 (NH), 1760-1710 (CO), 1380 et 1372 cm⁻¹ (CMe₂)

rmn (¹H) : **τ** 1,15 (s él., 1p, NH); 3,28 (dt, 1p, J_{4',5'} 4,2 Hz, J_{4a,5'} = J_{4b,5'} 2,3 Hz, H-5'); 3,99 (d, 1p, J_{1',2'} 3,4 Hz, H-1'); 4,87 (m, 1p, J_{3',4'} 3,0 Hz, ⁵J_{4a,4'} ≠ 0, H-4'); 5,24 (d, 1p, H-2'); 5,62 (d, 1p, H-3'); 6,49 (m, 2p, H₂-4); 8,48 et 8,66 (2s, 2x3p, CMe₂).

sm : 59 (100), 113 (82), 43 (73), 140 (69), 272 (42) (M⁺ - Me⁺), 176 (28), 112 (23), 148 (20), 58 (18).... 274 (13) (M⁺ - Me⁺) .

anal. ($C_{12}H_{14}O_5NC1$; 287,70)

calculé : C 50,10 H 4,91 N 4,87 Cl 12,32

trouvé : 50,22 4,98 4,82 12,42

3-(E)-(5'-Désoxy-2',3'-O-isopropylidène-1'-O-méthyl- α -D-

lyxo-pentofuranos-5'-ylidène)-succinimide (43)

Préparé comme ci-dessus à partir de V (0,133 g ; 0,658 mmole) et l'ylide XII (R = H) (0,38 g ; 1,057 mmole).

Obtenu après c.c.p. : 0,139 g (0,49 mmole).

Rendement : 74,6 %, un mélange de deux produits difficilement séparables par chromatographie; le produit majeur 43 cristallise à - 20° (solvant : éther diisopropylque-hexane 4 : 1).

F : 129-132° / α_D^{21} 29,5° (c 1,1 chloroforme)

ccm : Rf 0,70 (solvant 2)

uv : $\lambda_{\max}^{EtOH}$ 221 (15150)

ir : $\nu_{\max}^{CHCl_3}$ 3414 (NH), 1773, 1729 et 1686 (CO et C=C),
1384 et 1375 cm^{-1} (CMe₂)

rmn (¹H) : τ 0,8 (s él., 1p, NH); 3,16 (dt, 1p, J_{4',5'} 5,3 Hz, ⁴J_{4a,5'} $\cong$ ⁴J_{4b,5'} 2,3 Hz, H-5'); 5,04 (s, 1p, H-1'); 5,21 (dd, 1p, J_{2',3'} 5,7 Hz, J_{3',4'} 3,6 Hz, H-3'); ~ 5,37 (m, 1p, ⁵J_{4a,4'} $\neq$ 0, H-4'); 5,42 (d, 1p, H-2'); 6,54 (m, 2p, H₂-4); 8,57 et 8,70 (2s, 2x3p, CMe₂).

sm : 85 (100), 59 (47), 43 (40), 165 (29), 143 (18), 268 (17) (M⁺ - Me⁺), 58 (17), 57 (16), 94 (15), 115 (14).

anal. ($C_{13}H_{17}O_6N$; 283,28)

calculé : C 55,12 H 6,05 N 4,94

trouvé : 55,11 6,04 4,90

3-(E)-(2',5'-Anhydro-3',4'-O-isopropylidène-2',3',4'-

trihydroxy-D-arabino-pent-1'-ylidène)-succinimide (44)

Préparé comme décrit ci-dessus à partir de VI (0,222 g ;

1,289 mmole) (71) et l'ylide XII (R = H) (0,74 g ; 2,06 mmoles). Un mélange des deux isomères géométriques est obtenu après chromatographie sur colonne sèche (0,248 g ; 0,98 mmole).

Rendement : 76 %

L'isomère principal 44 est obtenu par cristallisation à -20° (solvant : éther-hexane 1:1).

F : 161-163 $^{\circ}$ $\alpha_D^{25} = 49^{\circ}$ (c 0,8 chloroforme)

ccm : Rf 0,30 (solvant 2)

uv : $\lambda_{\max}^{\text{EtOH}}$ 219 (11050)

ir : $\nu_{\max}^{\text{CHCl}_3}$ 3415 (NH), 1774, 1720 et 1690 (CO et C=C),
1383 et 1374 cm^{-1} (CMe₂)

rmn (^1H) : τ 1,11 (s él., 1p, NH); 3,16 (dt, 1p, $J_{1',2}$, 5,2 Hz, $^4J_{1',4a} = ^4J_{1',4b}$ 2,6 Hz, H-1'); 5,21 (m, 2p, H-2' et H-3'); 5,84 (m, 1p, H-4'); 5,91 (d, 1p, $J_{5'\text{proR},5'\text{proS}}$ 10,7 Hz, H-5'proR); 6,48 (dd, 1p, $J_{4',5'\text{proS}}$ 2,9 Hz, H-5'proS); 6,53 (m, 1p, H₂-4); 8,54 et 8,68 (2s, 2x3p, CMe₂) .

sm : 43 (100), 95 (70), 113 (68), 178 (64), 59 (60), 195 (56), 238 (52) (M⁺ - Me⁺), 111 (52), 55 (48), 140 (40), ... 253 (7) (M⁺) .

anal. (C₁₂H₁₅O₅N ; 253,26)

calculé : C 56,91 H 5,97 N 5,53

trouvé : 56,97 6,10 5,68

3-($\underline{\underline{E}}$)-(3',5'-Didésoxy-1',2'-O-isopropylidène- α -D-erythro-pentofuranos-5'-ylidène)-succinimide (45)

Préparé comme décrit ci-dessus à partir de VII (0,114 g ; 0,813 mmole) (27) et l'ylide XII (R = H) (0,47 g ; 1,3 mmole).

Obtenu après c.c.p. : 0,158 g (0,624 mmole)

Rendement : 76,8 % .

Sirop $[\alpha]_D^{21} - 35^{\circ}$ (c 2,7 chloroforme)

ccm : Rf 0,60 (solvant 2)

uv : $\lambda_{\max}^{\text{EtOH}}$ 223 (13200)

ir : $\nu_{\max}^{\text{CHCl}_3}$ 3414 (NH), 1770, 1720 et 1686 (CO et C=C),
1383 et 1374 cm^{-1} (CMe_2)

rmn (^1H) : τ 0,99 (s é1., 1p, NH); 3,26 (dt, 1p, $J_{4',5'}$ 5,3 Hz, $J_{4a,5'} = J_{4b,5'}$ 2,3 Hz, H-5'); 4,12 (d, 1p, $J_{1',2'}$ 3,6 Hz, H-1'); 5,12 (m, 1p, $J_{4a,4'}$ $\neq 0$, H-4'); 5,23 (dd, 1p, $J_{2',3'} \underline{p\text{S}}$ 4,3 Hz, H-2'); 6,58 (m, 2p, H_2-4); 7,72 (dd, 1p, $J_{3',pR,3'} \underline{p\text{S}}$ 13,1 Hz, $J_{3',pR,4'}$ 4,6 Hz, H-3'proR); 8,32 (ddd, 1p, $J_{3',p\text{S},4'}$ 11,2 Hz, H-3'proS); 8,48 et 8,67 (2s, 2x3p, CMe_2) .

sm : 43 (100), 238 (66) ($M^+ - \text{Me}^+$), 59 (47), 178 (34), 177 (26), 107 (25), 79 (23), 85 (22), 112 (14), 68 (14)... 253 (0,2) (M^+) .

anal. ($\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{O}_5\text{N}$; 253,26)

calculé : C 56,91 H 5,97 N 5,53

trouvé : 56,97 5,93 5,58

3-(E)-(5'-Désoxy-1',2'-O-isopropylidène-3-O-méthyl- α -D-ribo-pentofuranos-5'-ylidène)-succinimide (46)

Préparé comme décrit ci-dessus à partir de VIII (0,274 g ; 1,36 mmole) (72) (73) et l'ylide XII (R = H) (0,78 g ; 2,17 mmoles).

Obtenu après c.c.p. : 0,289 g (1,02 mmole).

Rendement : 75,3 %

Sirop $[\alpha]_D^{21} 47,5^{\circ}$ (c 1,3 chloroforme)

ccm : Rf 0,55 (solvant 2)

uv : $\lambda_{\max}^{\text{EtOH}}$ 224 (13400)

ir : $\nu_{\max}^{\text{CHCl}_3}$ 3412 (NH), 1780, 1728 et 1687 (CO et C=C),
1386 et 1377 cm^{-1} (CMe_2)

rmn (^1H) : τ 0,80 (s él., 1p, NH); 3,25 (dt, 1p, $J_{4',5'}$ 6,3 Hz, $^4J_{4a,5'} = ^4J_{4b,5'}$ 2,4 Hz, H-5'); 4,18 (d, 1p, $J_{1',2'}$ 3,7 Hz, H-1'); 5,30 (t, 1p, $J_{2',3'}$ 4,2 Hz, H-2'); ~ 5,36 (m, 1p, $^5J_{4a,4'} \neq 0$, H-4'); 6,48 (dd, 1p, $J_{3',4'}$ ~ 8,6 Hz, H-3'); 6,52 (m, 5p, OCH₃ et H₂-4); 8,39 et 8,62 (2s, 2x3p, CMe₂) .

sm : 85 (100), 59 (36), 115 (32), 268 (27)(M⁺ - Me⁺), 43 (27), 188 (21), 167 (21), 143 (21), 86 (21), 149 (19), ... 283 (2)(M⁺) .

anal. (C₁₃H₁₇O₆N ; 283 28)

calculé : C 55,12 H 6,05 N 4,94

trouvé : 55,05 6,16 4,86

3-(E)-(3',5'-Didésoxy-1',2'-O-isopropylidène- β -L-thréo-pentofuranos-5'-ylidène)-succinimide (47)

Préparé comme décrit ci-dessus à partir de X (0,345 g ; 2,00 mmoles) (27) et l'ylide XII (R = H) (1,15 g ; 3,2 mmoles).

Obtenu après c.c.p. : 0,407 g (1,61 mmole).

Rendement : 80,2 % .

F : 169-170,5° / $\alpha_D^{24} - 120,5^\circ$ (c 1,1 chloroforme)

ccm : Rf 0,45 (solvant 2)

uv : $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ 224 (14100)

ir : $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ 3180 (NH), 1745, 1740 et 1675 (CO et C=C), 1383 et 1371 cm⁻¹ (CMe₂)

rmn (^1H) : τ 1,01 (s él., 1p, NH); 3,03 (dt, 1p, $J_{4',5'}$ 5,7 Hz, $^4J_{4a,5'} = ^4J_{4b,5'}$ 2,6 Hz, H-5'); 4,14 (d, 1p, $J_{1',2'}$ 3,9 Hz, H-1'); 5,15 (m, 1p, $^5J_{4a,4'} \neq 0$, H-4'); 5,19 (dd, 1p, $J_{2',3'}$ 2,0 Hz, H-2'); 6,53 (m, 2p, H₂-4); 7,72 (m, 2p, H-3'proR et H-3'proS), 8,52 et 8,70 (2s, 2x3p, CMe₂) .

sm : 238 (100)(M⁺ - Me⁺), 178 (32), 85 (19), 43 (19), 59 (18),

173 (14), 239 (12), 143 (12), 189 (11), 107 (9) .

anal. ($C_{12}H_{15}O_5N$; 253,26)

calculé : C 56,91 H 5,97 N 5,53

trouvé : 56,93 6,06 5,52

3-(E)-(2',3':4',5'-Di-O-isopropylidène-2',3',4',5'-tétra-
-hydroxy-D-arabino-pent-1'-ylidène)-succinimide (48)

Préparé comme décrit ci-dessus à partir de XI (0,550 g ; 2,39 mmoles)(115) et l'ylide XII (R = H) (1,4 g ; 3,90 mmoles).

Obtenu après c.c.p. : 0,586 g (1,88 mmole).

Rendement : 78,8 % .

F : 156,5-158° $/\alpha_D^{23} - 27^\circ$ (c 3,1 chloroforme)

ccm : Rf 0,85 (solvant 2)

uv : $\lambda_{\max}^{EtOH}$ 224 (15700)

ir : $\nu_{\max}^{KBr}$ 3253 (NH), 1755, 1721 et 1690 (CO et C=C),
1380 et 1371 cm^{-1}

rmn (^1H) : τ 1,01 (s él., 1p, NH); 3,22 (dt, 1p, $J_{1',2'}$ 6,7 Hz, $^4J_{1',4a} = ^4J_{1',4b}$ 2,4 Hz, H-1'); 5,42 (t, 1p, $J_{2',3'}$ 7,4 Hz, H-2'); 5,78-6,35 (m, 4p, H-3', H-4' et H₂-5'); 6,62 (m, 2p, H₂-4); 8,56 et 8,63 (2s, 2x6p, CMe₂) .
sm : 101 (100), 181 (82), 294 (46)(M⁺ - Me⁺), 43 (43), 59 (22), 123 (16), 138 (11), 196 (11), 72 (9),.... 311 (0,3)(M⁺) .

anal. ($C_{15}H_{21}O_6N$; 311,38)

calculé : C 57,87 H 6,80 N 4,50

trouvé : 57,95 6,95 4,50

3-(E)-(5'-Désoxy-1',2'-O-isopropylidène-3'-O-méthyl- α -D-xyl-
pentofuranos-5'-ylidène)-N-phényl-succinimide (49)

Préparé comme décrit ci-dessus à partir de III (0,580 g ;

2,87 mmoles)(70)(-) et l'ylide XII (1,9 g; 4,36 mmoles),
(R = Ph).

Obtenu après c.c.p. : 0 764 g (2,13 mmoles).

Rendement : 74 % .

Sirop $\alpha_D^{29} = 44,5^{\circ}$ (c 1,1 chloroforme)

ccm : Rf 0,35 (solvant 1)

uv : $\lambda_{\max}^{\text{EtOH}}$ 225 (16600)

ir : $\nu_{\max}^{\text{film}}$ 1770, 1713 et 1677 (CO et C=C), 1597 (Ar),
1383 et 1373 cm^{-1} (CMe₂)

rmn (¹H) : τ 2,62 (m, 5p, Ar); 3,08 (dt, 1p, J_{4',5'} 4,7 Hz,
⁴J_{4a,5'} = ⁴J_{4b,5'} 2,3 Hz, H-5'); 4,04 (d, 1p, J_{1',2'} 3,8
Hz, H-1'); 5,06 (m, 1p, ⁵J_{4a,4'} ≠ 0, H-4'); 5,37 (d, 1p,
H-2'); 6,16 (d, 1p, J_{3',4'} 3,25 Hz, H-3'); 6,37 (m, 2p,
H₂₋₄); 6,61 (s, 3p, CH₃); 8,48 et 8,64 (2s, 2x3p, CMe₂) .
sm : 215 (100), 85 (69), 359 (45)(M⁺), 216 (44), 187 (32),
59 (26), 115 (25), 86 (20), 76 (16), 212 (14)
344 (10)(M⁺ - Me⁺) .

anal. (C₁₉H₂₁O₆N ; 359,38)

calculé : C 63,50 H 5,89 N 3,90

trouvé : 63,35 5,79 4,05

3(E)-(3',5'-Didésoxy-1',2'-O-isopropylidène-β-L-thréo-
pentofuranos-5'-ylidène)-N-phényl-succinimide (50)

Préparé comme décrit ci-dessus à partir de X (0,164 g ;
0,95 mmole) (27) et l'ylide XII (R = Ph) (0,67 g ; 1,54
mmole).

Obtenu après c.c.p. : 0,205 g (0,622 mmole).

Rendement : 65,5 %

Solide amorphe $\alpha_D^{24} = 91^{\circ}$ (c 1,2 chloroforme)

ccm : Rf 0,55 (solvant 2)

Rf 0,15 (solvant 1)

uv : $\lambda_{\max}^{\text{EtOH}}$ 227 (14600)

ir : $\nu_{\max}^{\text{KBr}}$ 1762, 1710 et 1680 (CO et C=C), 1592 (Ar),
1383 et 1374 cm^{-1} (CMe_2)

rmn (^1H) : τ 2,4-2,8 (m, 5p, Ar); 2,87 (dt, 1p, $J_{4',5'} = 6,1$ Hz, $J_{4a,5'} = {}^4J_{4b,5'} = 2,6$ Hz, H-5'); 4,14 (d, 1p, $J_{1',2'} = 3,8$ Hz, H-1'); 5,15 (m, 1p, ${}^5J_{4a,4'} \neq 0$, H-4'); 5,20 (dd, 1p, $J_{2',3'} = 2,0$ Hz, H-2'); 6,43 (m, 2p, H_2-4); 7,75 (m, 2p, H-3'proR et H-3'proS); 8,49 et 8,69 (2s, 2x3p, CMe_2) .

sm : 329 (100) (M^+), 314 (57) ($\text{M}^+ - \text{Me}^+$), 188 (40), 254 (38), 135 (34), 43 (29), 107 (26), 187 (21), 330 (19), 214 (19) .

anal. ($\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{O}_5\text{N}$; 329,36)

calculé : C 65,64 H 5,81 N 4,25

trouvé : 65,74 5,86 4,31

3(E)(2',3',4',5'-Tétradésoxy-2',3',4',5'-di-O-isopropylidène-

D-arabino-pent-1'-ylidène)-N-phényl-succinimide (51)

Préparé comme décrit ci-dessus à partir de XI (0,233 g ; 1,01 mmole) (115) et l'ylide XII (R = Ph) (0,70 g ; 1,61 mmole).

Obtenu après chromatographie sur colonne sèche : 0,269 g (0,694 mmole).

Rendement : 68,5 % .

F : 65,5-66,5° $[\alpha]_D^{24} = 3,0$ (c 1,1 chloroforme)

ccm : Rf 0,50 (solvant 1)

uv : $\lambda_{\max}^{\text{EtOH}}$ 226 (14100)

ir : $\nu_{\max}^{\text{CHCl}_3}$ 1768, 1713 et 1681 (CO et C=C), 1593 (Ar),
1383 et 1372 cm^{-1} (CMe_2)

rmn (^1H) : τ 2,5-2,8 (m, 5p, Ar); 3,1 (dt, 1p, $J_{1',2'} = 6,5$ Hz, ${}^4J_{1',4a} = {}^4J_{1',4b} = 2,5$ Hz, H-1'); 5,38 (dd, 1p, $J_{2',3'} = 7,6$ Hz, H-2'); 5,8-6,35 (m, 4p, H-3', H-4', H_2-5'); 6,41 (m, 2p, H_2-4); 8,58, 8,66 et 8,69 (3s, 6, 3 et 3p, CMe_2) .

sm : 257 (100), 228 (32), 101 (29), 329 (27), 372 (24)
($M^+ - Me^+$), 258 (19), 272 (16), 314 (15), 271 (14),
387 (13)(M^+) .

anal. ($C_{21}H_{25}O_6N$; 387,44)

calculé : C 65,10 H 6,50 N 3,62

trouvé : 65,00 6,68 3,78

C H A P I T R E I V

SYNTHESE DE QUELQUES PRODUITS

=====

DE DEPART

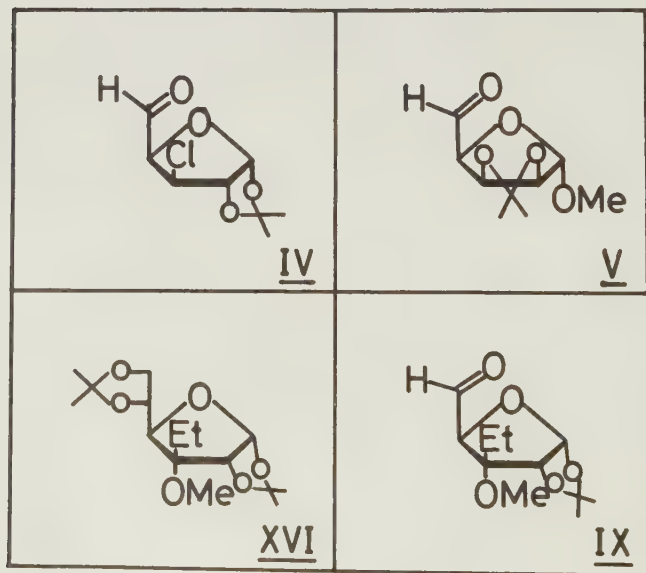
=====

IV. 1. Introduction =====

Nous avons choisi dans ce travail, pour des raisons pratiques, de ne numéroté en chiffres arabes que les produits synthétisés dans les différents Chapitres, qui traitent, chacun, d'un sujet particulier.

Outre les produits de départ déjà décrits dans la littérature, nous avons été amené à synthétiser quelques composés nouveaux, qui ont été utilisés dans les deux Chapitres précédents, et que nous décrirons ici rapidement.

PRINCIPAUX COMPOSES DU CHAPITRE IV =====



PARTIE EXPERIMENTALE

=====

3-Chloro-3-désoxy-1,2-O-isopropylidène- α -D-xylg-pentodialdo-
1,4-furanose (IV)

Ajouter à une solution de 3-chloro-3-désoxy-1,2-O-isopropylidène- α -D-glucofuranose (3,57 g ; 15,0 mmoles) (119) dans 50 ml d'eau à 4°C le periodate de sodium (3,42 g ; 16 mmoles) dans 50 ml d'eau, par portions, en maintenant la neutralité de la solution par adjonction de bicarbonate de sodium. Après 30 minutes, le solvant est évaporé, et le résidu extrait par du chloroforme (3x 20 ml). Après lavage et séchage de la phase chloroformique (MgSO_4), le solvant est évaporé , et le produit obtenu distillé au moyen d'un four à boules rotatif.

On obtient IV (2,465 g ; 11,93 mmoles).

Rendement : 79,5 %

Après trois distillations successives, l'aldéhyde obtenu cristallise.

F : 46 - 52,5° / α_D^{24} -45° (c 1,0 chloroforme)

ccm : Rf 0,50 (solvant 1) V_{RR}^{180} 0,16

ir : $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ 1727 (CO), 1384 et 1377 cm^{-1} (CMe_2)

rmn (^1H) : τ 0,39 (d, 1p, $J_{4,5}$ 0,9 Hz, H-5); 3,84 (d, 1p, $J_{1,2}$ 3,2 Hz, H-1); 5,24 (d, 1p, H-2); 5,28 (dd, 1p, $J_{3,4}$ 3,4 Hz, H-4); 5,47 (d, 1p, H-3); 8,49 et 8,64 (2s, 2x3p, CMe_2) .

sm : 177 (100), 85 (66), 59 (47), 191 (42) ($\text{M}^+ - \text{Me}^+$), 43 (40), 179 (32), 119 (18), 91 (18), 193 (14), 178 (10).

anal. ($\text{C}_8\text{H}_{11}\text{O}_4\text{Cl}$; 206,63)

calculé : C 46,50 H 5,37 Cl 17,16

trouvé : 46,42 5,57 17,04

Méthyl 2,3-O-isopropylidène- α -D-lyxo-pentodialdo-1,4-furanoside (V)

A une solution de 2,3:5,6-di-O-isopropylidène- α -D-manno-furanose (10,0 g ; 38,42 mmoles) (120) dans 50 ml de DMF ajouter de l'hydruure de sodium dégraissé (45 mmoles) en suspension dans 50 ml de DMF. Laisser sous agitation et sous azote pendant 45 minutes. A la solution refroidie à 4°, ajouter en 15 minutes une solution d'iodure de méthyle (7 g ; 49,3 mmoles) dans 20 ml de DMF; puis laisser le milieu réactionnel à température ambiante, sous azote et agitation, pendant deux heures. Après adjonction de glace, le solvant est évaporé et le résidu est repris par de l'eau bicarbonatée (150 ml), à partir de laquelle est extrait le composé formé avec plusieurs portions d'un mélange de solvants éther-hexane (2:1) (100 ml).

Après évaporation du solvant, le résidu est mis en solution dans 5 ml d'éthanol, puis 100ml d'eau acidifiée (pH = 1); et la solution est laissée pendant 12 heures sous agitation. Après hydrolyse complète en C-5:C-6, celle-ci est neutralisée au moyen de bicarbonate de sodium, et refroidie à 4° après extraction des impuretés avec 50 ml d'hexane.

Ajouter ensuite une solution aqueuse de NaIO₄ (8,25 g ; 38,6 mmoles) par portions en maintenant le pH neutre, et laisser à température ambiante sous agitation pendant 30 minutes.

Après adjonction d'éthylèneglycol, la solution est évaporée. Le résidu est extrait par du chloroforme (3x 50 ml), qui après lavage et séchage (MgSO₄) est évaporé à son tour.

Une distillation au four à boules rotatif fournit l'aldéhydosucre V (4,88 g ; 24,13 mmoles).

Rendement : 63 %

L'échantillon analytique a été chromatographié , puis distillé .

Sirop $\alpha_D^{23} 61^\circ$ (c 1,2 chloroforme)

ccm : Rf 0,45 (solvant 1)

ir : $\nu_{\max}^{\text{CHCl}_3}$ 1734 (CO), 1385 et 1370 env. cm^{-1} (CMe_2)
 rmn (^1H) : τ 0,35 (d, 1p, $J_{4,5}$ 1,2 Hz, H-5); 4,91 (s, 1p, H-1); 4,92 (t, 1p, $J_{2,3}$ 5,9 Hz, $J_{3,4}$ 4,1 Hz, H-3); 5,39 (d, 1p, H-2); 5,63 (dd, 1p, H-4); 6,62 (s, 3p, OCH_3); 8,56 et 8,70 (2s, 2x3p, CMe_2) .
 anal. : ($\text{C}_9\text{H}_{14}\text{O}_5$; 202,21)
 calculé : C 53,46 H 6,98
 trouvé : 53,29 7,15
 sm : 71 (100), 113 (97), 187 (81) ($\text{M}^+ - \text{Me}^+$), 85 (76), 173 (56), 43 (44), 59 (40), 99 (25), 100 (24), 87 (23).

3-Ethyl-1,2:5,6-di-O-isopropylidène-3-O-méthyl- α -D-allo-
hexofuranose (XVI)

Une solution de 3-Ethyl-1,2:5,6-di-O-isopropylidène- α -D-allo-hexofuranose (121) (122), synthétisé par réaction de Grignard (75 %), (4,0 g ; 13,87 mmoles) dans 20 ml de DMF est versée par portions dans une solution à 4°, maintenue sous azote de 30 ml de DMF contenant de l'hydrure de sodium (22,5 mmoles) préalablement dégraissé. Laisser sous bonne agitation durant 45 minutes à température ambiante, puis ajouter l'iodure de méthyle (3,6 g ; 25,4 mmoles) goutte à goutte à 0° C. Après une heure à température ambiante, ajouter à la solution refroidie de la glace (5 g), puis évaporer la solution à sec sous pression réduite. Le produit est extrait par de l'éther (40 ml), puis chromatographié sur colonne. On obtient XVI (3,56 g ; 11,77 mmoles).

Rendement : 85 %

Sirop α_D^{27} 40° (c2,4 chloroforme)

ccm : Rf 0,63 (solvant 1) V_{RR}^{180} 0,69

ir : $\nu_{\max}^{\text{CHCl}_3}$ 1384 et 1375 cm^{-1} (CMe_2)

rmn (^1H) : τ 4,43 (d, 1p, $J_{1,2}$ 3,6 Hz, H-1); 5,62 (d, 1p, H-2); 5,8-6,2 (m, 4p, H-4, H-5 et $\text{H}_2\text{C}-6$); 6,56 (s, 3p, OCH_3); 8,17 (m, 2p, CH_2 de Et); 8,42, 8,58 et 8,66 (3s, 3, 3 et 6p, CMe_2); 8,97 (t, 3p, CH_3 de Et).

sm : 100 (100), 43 (77), 101 (71), 114 (57), 115 (56), 85 (38), 287 (30) ($\text{M}^+ - \text{Me}^\cdot$), 113 (28), 97 (28), 72 (27).

anal. : ($\text{C}_{15}\text{H}_{26}\text{O}_6$; 302,37)

calculé : C 59,58 H 8,67

trouvé : 59,67 8,81

3-Ethyl-1,2-O-isopropylidène-3-O-méthyl- α -D-ribo-pento-
-dialdo-1,4-furanose (IX)

Une solution de XVI (3,10 g ; 10,25 mmoles) dans 100 ml d'eau acidifiée par HCl (pH = 1) contenant 10 % d'éthanol est laissée sous agitation à température ambiante. Après 12 heures, XVI ayant disparu, la solution est neutralisée (NaHCO_3).

Ajouter ensuite à cette solution, à 4°, une solution de periodate de sodium (2,5 g ; 11,7 mmoles) dans 50 ml d'eau, la neutralité de la solution étant maintenue par addition d'une solution de bicarbonate de sodium.

Après 30 minutes, les solvants sont évaporés, et le résidu extrait par du chloroforme (3x 20 ml). Après séchage de la solution (MgSO_4) préalablement lavée, le solvant est évaporé, et le produit obtenu distillé au moyen d'un four à boules rotatif.

On obtient IX (1,75 g ; 7,6 mmoles).

Rendement : 74 %

Sirop α/D^{23} 30,6° (c 3,1 chloroforme)

ccm : Rf 0,55 (solvant 1)

ir : $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ 1734 (CO), 1387 et 1378 cm^{-1} (CMe_2)

rmn (^1H) : τ 0,31 (d, 1p, $J_{4,5}$ 1,3 Hz, H-5); 4,21 (d, 1p,

$J_{1,2}$ 3,4 Hz, H-1); 5,52 (d, 1p, H-4); 5,59 (d, 1p, H-2); 6,60 (s, 3p, OCH_3); 8,32 env. (m, 2p, CH_2 de Et); 8,44 et 8,65 (2s, 2x3p, CMe_2); 9,09 (t, 3p, CH_3 de Et) .

sm : 113 (100), 43 (83), 85 (71), 114 (59), 100 (57), 97 (51), 55 (44), 171 (43), 71 (43), 201 (20), 215 (9) ($M^+ - Me^+$), 230 (0,4) (M^+) .

anal. : ($C_{11}H_{18}O_5$; 230,26)

calculé : C 57,38 H 7,88

trouvé : 57,44 8,04

CHAPITRE V

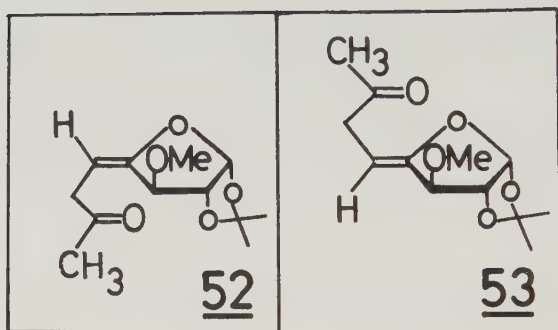
ETUDE CINETIQUE D'UN EXCEPTIONNEL
=====

REARRANGEMENT SIGMATROPIQUE / 1 , 5 /
=====

D' ENONES ;
=====

DECONJUGAISON ET ISOMERISATION
=====

" CIS - TRANS "
=====



V. 1. Introduction =====

V. 1.1. Généralités

Nous avons vu lors du chapitre II que le phénomène d'isomérisation pendant la réaction de Wittig pouvait être expliqué par un mécanisme cyclique plus ou moins concerté. Mais bien que cette hypothèse puisse paraître logique et élégante, aucune preuve directe cependant ne peut être apportée qui nous permette de la vérifier.

Nous allons étudier dans ce chapitre un autre exemple de migration d'hydrogène durant une réaction de déconjugaison thermique de cétones α,β -insaturées dont le mécanisme s'est révélé être du type sigmatropique /1,5/ .

Dans les deux cas, l'oxygène du carbonyle joue un rôle de capteur de l'atome d'hydrogène arraché. Nous verrons aussi que les exigences topologiques et électroniques sont dans les deux cas identiques.

V. 1.2. Les réactions concertées

Parmi les réarrangements moléculaires (123)(124), ceux ne mettant en jeu que des atomes d'hydrogène ont été l'objet d'études aussi fascinantes qu'utiles.

L'application des règles gouvernant la symétrie des orbitales, découlant de la théorie de Woodward et Hoffmann (21), a connu un développement si considérable que tout nouveau réarrangement doit être d'abord discuté à la lumière des connaissances récemment accumulées.

V. 1.3. Les réactions sigmatropiques

Les réarrangements sigmatropiques thermiques et photochimiques, considérés encore en 1963 comme des réactions " sans mécanisme " (124), forment un groupe de réactions concer-

-tées auxquelles s'appliquent les règles de Woodward-Hoffmann. Aujourd'hui, elles concernent non seulement les migrations d'hydrogène ou d'halogènes, mais aussi de tout substituant comportant même des hétéroatomes.

Décrite en détail par Woodward et Hoffmann, la migration concertée d'un atome d'hydrogène obéit à une théorie élémentaire qui considère l'interaction de cet hydrogène avec la plus haute orbitale occupée du polyène en question. Les réactions sont suprafaciales ou antarafaciales suivant que la migration a lieu sur la même face du système π ou sur la face opposée respectivement.

Pour l'hydrogène, une migration sigmatropique /1,3/ est théoriquement antarafaciale, tandis qu'un réarrangement /1,5/ est suprafacial ; dans le premier cas cependant, la migration n'a pas lieu pour des raisons stériques ou topologiques, sauf peut-être si l'une des extrémités est un hétéroatome (125 ,/p. 129/)

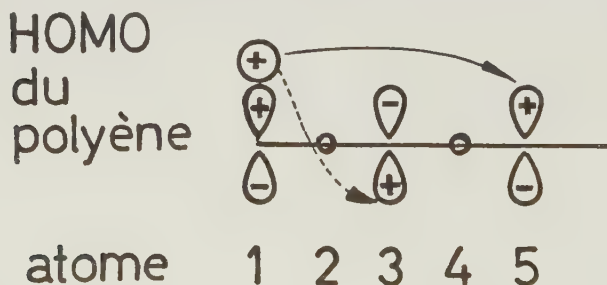


Fig. V.1.

Un certain nombre de monographies récentes décrivent ce phénomène (126) et définissent les critères thermodynamiques entre autres pour qu'une réaction soit considérée comme sigmatropique (127) (128) .

Ces critères sont les suivants :

- Le critère géométrique ou topologique : un système susceptible de se réarranger d'une façon concertée doit avoir la possibilité de se trouver facilement dans la disposition géométrique la plus favorable

que l'on peut calculer en appliquant le principe du moindre mouvement "Least Motion" (129).

Le calcul de l'énergie de cette conformation peut être exécuté au moyen des méthodes empiriques de calcul (130)(131). Au moyen de MINDO/3, par exemple, il est possible de suivre l'évolution et le cheminement du réarrangement et des charges éventuelles, de situer l'état de transition et d'expliquer par exemple dans un cas précis (voir la fin de ce Chapitre) la STEREOSPECIFICITE du réarrangement suivant :

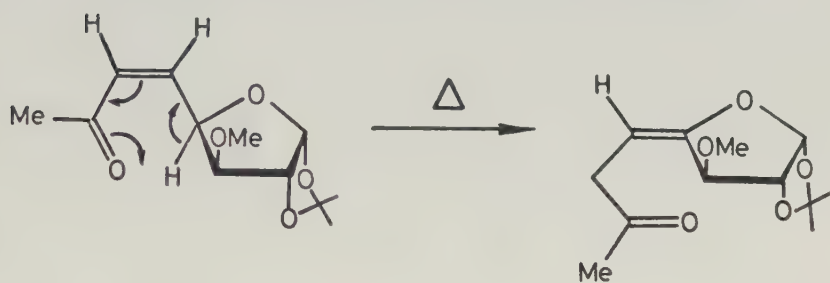


Fig. V.2.

--- Le critère stéréochimique : Il permet de déterminer si la réaction est sigmatropique ou non en analysant la disposition des substituants sur les centres chiral et prochiral (fig. V.3.).

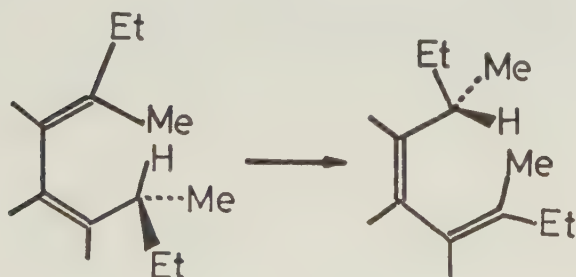


Fig. V.3.

--- Le critère isotopique : Les marquages isotopiques, au deutérium par exemple, sont souvent utilisés pour démontrer la nature du mécanisme et sa stéréospécificité.

--- Le critère cinétique : Les paramètres cinétiques d'activation peuvent être calculés dans divers milieux les enthalpies d'activation $\Delta H^\ddagger$ sont faibles et comparables à celles des autres réactions péricycliques, tandis que les entropies d'activation $\Delta S^\ddagger$ sont négatives et grande en valeur absolue. Ces paramètres sont calculés à partir de cinétiques à différentes températures au moyen de la formule d'Eyring :

$$k = \frac{RT}{Nh} \cdot e^{\Delta S^\ddagger/R} \cdot e^{-\Delta H^\ddagger/RT}$$

avec T = température absolue, R = cte des gaz parfaits, N = nombre d'Avogadro, h = cte de Planck

--- Le critère de la CIDNP : c'est une technique de r.m.n. très sensible qui permet parfois d'exclure le mécanisme diradicalaire.

La migration concertée /1,5/ d'une liaison σ entre les extrémités d'un système polyénique d'électrons π implique la formation d'un état de transition cyclique à six centres qui selon la conception de Evans (132) (133), Dewar (134) et Zimmermann (135) est un état de transition aromatique de Hückel. En effet, trois paires d'électrons interviennent et conduisent à un état de transition iso-électronique du benzène d'énergie relativement peu élevée (136 ,/p. 354/) .

V. 1.4. Le réarrangement sigmatropique de systèmes ayant une des extrémités non chirale ou prochirale

À la différence des réactions d'élimination cycliques internes E_i ayant ou non un certain caractère de paire d'ions ou celui d'une élimination E_{1CB} interne (137) (138), du type rétro-ène, qui conduisent à la formation

de deux molécules telles que les pyrolyses d'esters ou de xanthates (139), de β -hydroxycétones, d'oxydes d'amines tertiaires (140)(141), de sulfoxydes d'alkyle et d'aryle (142) et de sulfilimines (143)(144), les réactions sigmatropiques monomoléculaires ne sont que des réarrangements internes.

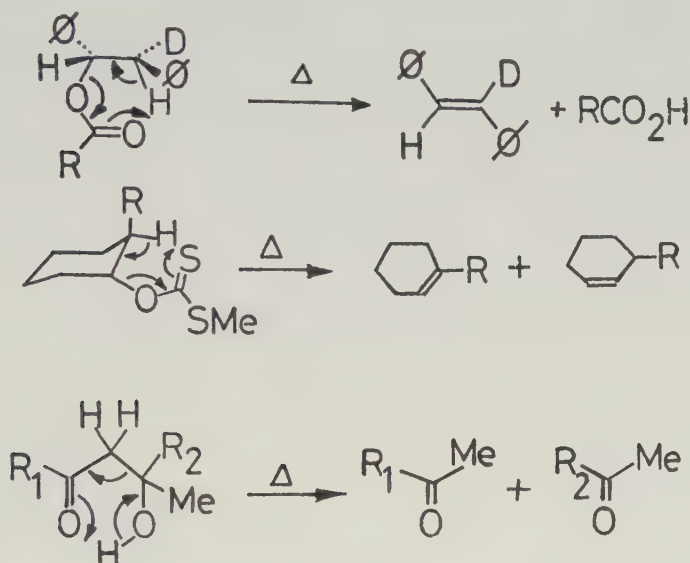


Fig. V.4.

Lorsqu'une des extrémités participant au réarrangement interne est non chirale ou non prochirale, un oxygène par exemple, deux des critères énoncés plus haut, les critères stéréochimiques et isotopiques deviennent inutilisables pour prouver la nature du mécanisme, puisque l'énol ou l' α -analogue conjugué formé, qui n'est pas suffisamment stable, subit une prototropie céto-énolique, (seule exception les dérivés phénoliques).

C'est ce genre de réaction que nous avons observé et étudié en chimie des sucres, qui correspond globalement à une déconjugaison thermique d'une énone α,β -insaturée de configuration " cis " (fig. V.5.) .

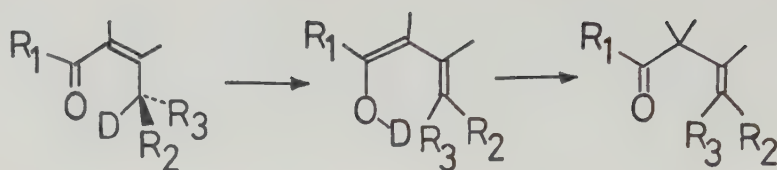


Fig. V.5.

Le nombre d'exemples de réarrangements mettant en jeu une extrémité carbonylée est extrêmement faible, et des études cinétiques de ce genre de phénomène encore moins nombreuses. Pour de petites molécules, le réarrangement peut être effectué en absence de solvant et en phase gazeuse ; mais le plus souvent des solvants ont été utilisés, mais leur nature ou rôle négligés.

V. 1.5. Le " réarrangement anormal " de Claisen et les réactions homosigmatropiques

Parmi les réactions apparentées aux réactions sigmatropiques, il en est une qui a été particulièrement bien étudiée, la réaction HOMOSIGMATROPIQUE en série aromatique et non aromatique.

Les produits du réarrangement de Claisen peuvent subir dans certaines conditions un autre réarrangement homosigmatropique et former ce qu'on appelait, avant de comprendre le mécanisme, les produits du " réarrangement anormal de Claisen " .

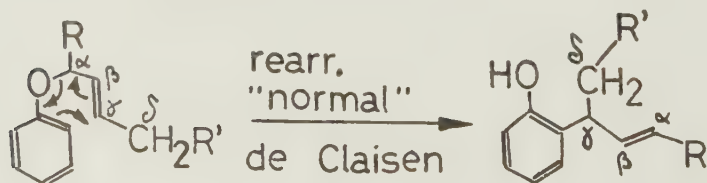


Fig. V.6.

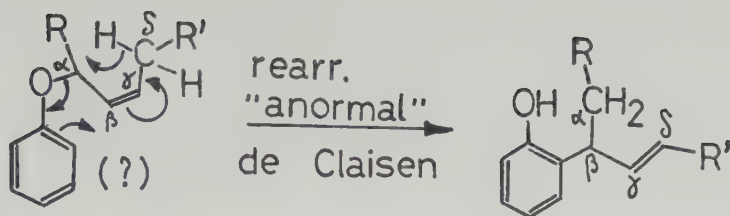


Fig. V.7.

Ce réarrangement " anormal " est expliqué aujourd'hui par le double réarrangement concerté suivant : (123 ,/Vol.III/)

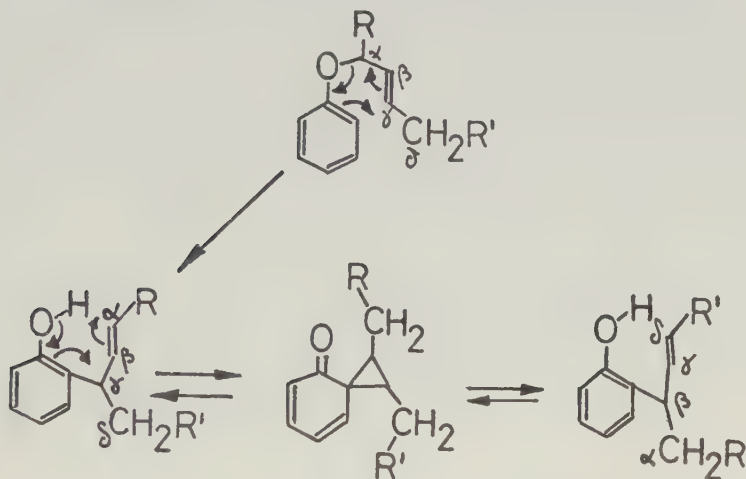


Fig. V.8.

Il peut paraître paradoxal que ce second réarrangement (homosigmatropique) soit beaucoup mieux connu que celui de la déconjugaison d'énones que nous allons traiter plus bas.

Le même type de produit en série aliphatique avait déjà été obtenu en 1938 par Hurd et Pollack (145) :

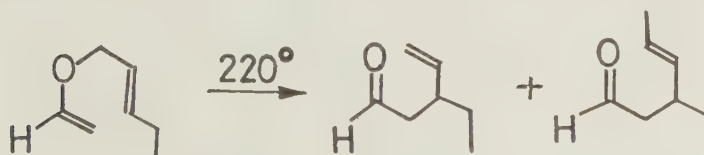


Fig. V.9.

Plus récemment, l'étude l'ouverture des cyclopropanes par R.M. Roberts et coll. (146) (147) (148) (149) a démontré le caractère homosigmatropique /1,5/ réversible de la réaction, qui a lieu à une température supérieure à 150°C . Une relation " cisoïde " est nécessaire pour que la réaction ait lieu.



Fig. V.10.

C'est une température bien plus élevée (240 à 290°) qui est nécessaire pour effectuer le même type de réarrangement dans le cas d'un ester (150) (fig. V.11.).

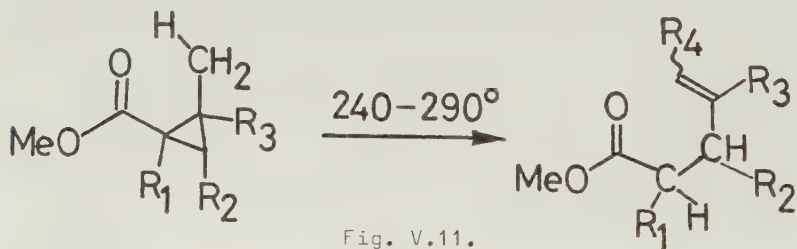


Fig. V.11.

Cette réaction, généralisée, peut être résumée de la façon suivante :

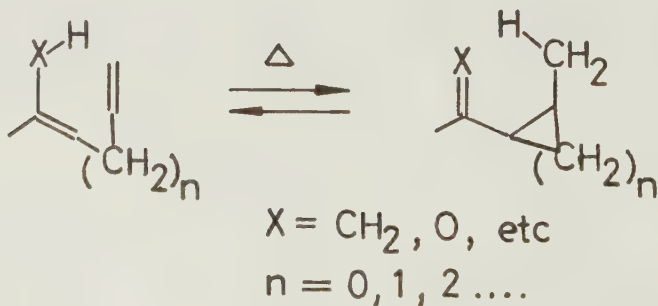


Fig. V.12.

Lorsque n augmente, la formation du cycle est favorisée. Cette réaction ENE thermocyclique a été particulièrement

bien étudiée par Conia et coll. (151) (fig. V.13.) .

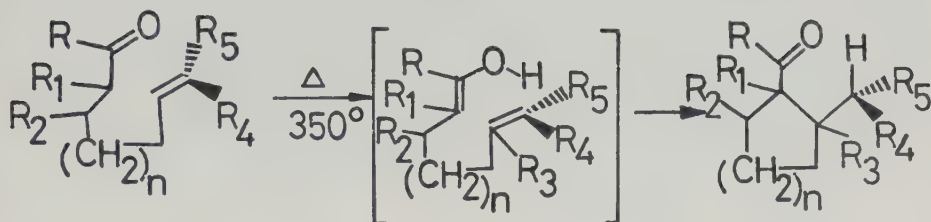


Fig. V.13.

Pour une application en synthèse : voir une revue très récente : (152).

V. 1.6. Effet des substituants sur la vitesse d'une réaction homosigmatropique (153)

Roberts et coll. (153), poursuivant leur étude des réarrangements énoles, ont démontré par des corrélations de Hammett que l'effet des substituants sur la vitesse du réarrangement n'est pas négligeable.

L'état de transition, électroniquement neutre, peut porter de petites charges partielles positives et négatives.

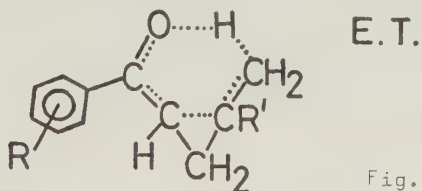


Fig. V.14.

Et une augmentation de la vitesse du réarrangement par certains substituants pourrait rendre compte d'une stabilisation de l'état de transition.

Toutefois, la séparation de charges à ce niveau est très petite comme l'indique sans ambiguïté la très faible valeur du ρ de Hammett ($\rho = -0,37$). De plus, comme des substituants attracteurs d'électrons en position para augmentent la vitesse de la réaction, les auteurs en con-

-cluent que l'effet des substituants, (et par ailleurs celui des solvants polaires), s'exercent principalement, non sur l'état de transition qui est très peu polarisé, mais sur la cétone cyclopropanique, produit de départ du réarrangement.

La stabilisation du produit de départ (avec $R = p\text{-CH}_3\text{O}$) diminue la vitesse de réaction, puisque l'énergie libre d'activation augmente.

V. 1.7. Le réarrangement sigmatropique de systèmes à carbonyle conjugué

Les exemples de ce type de réarrangement que l'on peut trouver dans la littérature sont extrêmement rares, et aucune étude précise et systématique du phénomène n'a été réalisée jusqu'à présent.

On se trouve le plus souvent en présence d'un équilibre, le produit déconjugué, de plus, n'étant pas toujours le plus stable. Et comme l'isomérisation " cis-trans " (catalysée ou non) accompagne souvent ce phénomène, l'étude précise de ce dernier devient très compliquée, voire impossible. Par exemple, il a été démontré que les aldéhydes citral et néral se déconjuguent réversiblement à partir de 130° (154) .

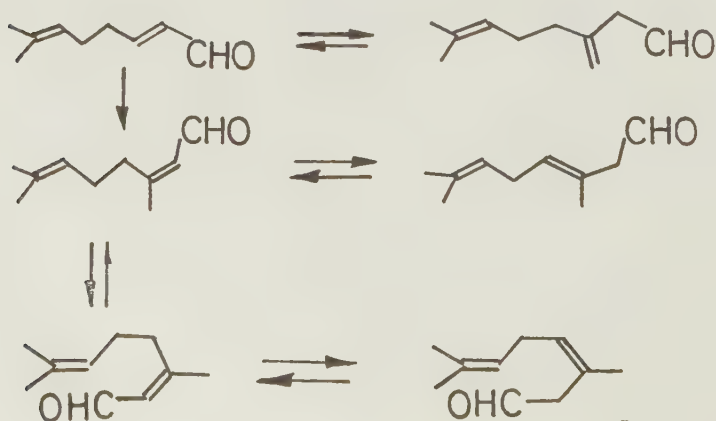


Fig. V.15.

De même, l'énone à double liaison juxtacyclique pulégone donne après distillation un bon pourcentage d'isopulégone (155).

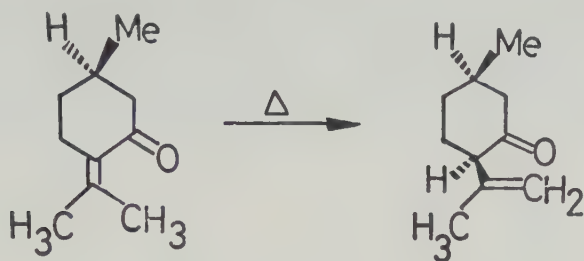


Fig. V.16.

Plus récemment, un mécanisme de transfert /1,5/ d'hydrogène a été suggéré pour expliquer la transformation thermique à 252° C d'un ester de configuration " cis " en produit déconjugué. C'est la seule étude à notre connaissance où des paramètres cinétiques ont été calculés ($\Delta H^\ddagger = 37,5$ Kcal/mole et $\Delta S^\ddagger = - 8,2 \pm 4$ u.e.) (156).

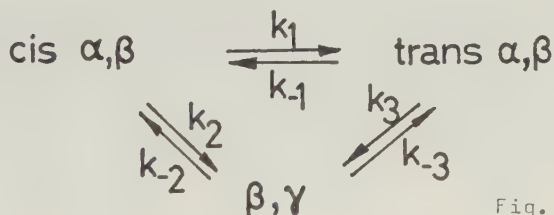


Fig. V.17.

Il est possible d'étudier dans ce cas, vers 250°, la réaction 2 sans être trop gêné par les réactions 1 et 3 qui sont plus lentes.

La réaction de déconjugaison sigmatropique peut être décrite de la manière suivante :

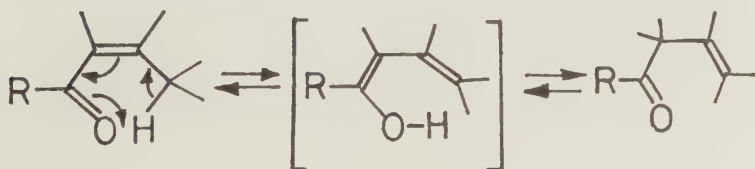


Fig. V.18.

... la seconde partie de la réaction étant une simple prototropie céto-énolique.

En série aromatique (157), c'est l'énol conjugué (la forme phénolique) qui est le plus stable. En présence de deutérium, il est possible de marquer plus ou moins quantitativement les deux carbones en γ qui sont équivalents.

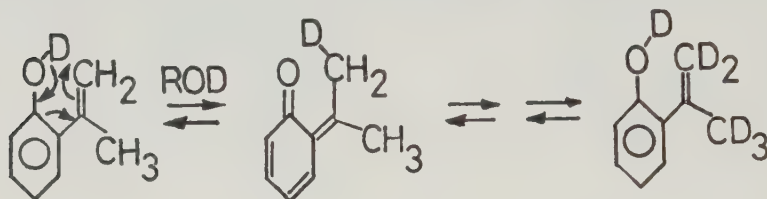


Fig. V.19.

Un phénomène d'isomérisation " cis-trans " est parfaitement explicable par ce même mécanisme dans l'exemple suivant :

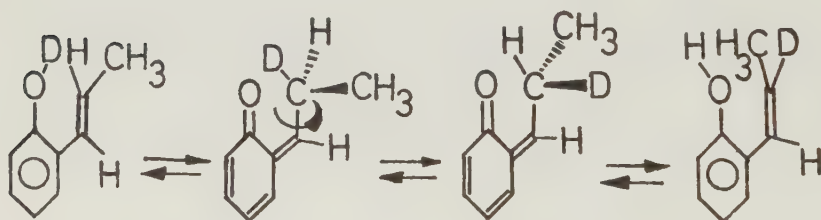


Fig. V.20.

V. 2. Résultats obtenus

=====

V. 2.1. Introduction

Nous avons pu mettre en évidence une réaction de déconjugaison d'énones dans la série des dérivés à double liaison juxtacyclique lorsque le groupement portant le carbonyle est en relation " cis " avec le carbone sur lequel est fixé l'atome d'hydrogène qui participe au réarrangement.

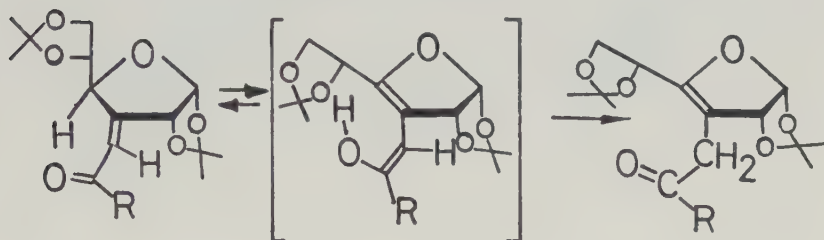


Fig. V.21.

Le second stade de la réaction conduit irréversiblement et très rapidement à l'acétal d'énol à double liaison intracyclique très stable (en l'absence de trace d'acide). Nous nous trouvons là en présence d'un exemple particulièrement intéressant qui se prêtait parfaitement à une étude quantitative de la réaction qui s'est révélée suivre une cinétique du premier ordre.

L'étude de la même réaction au moyen d'une énone Z dérivée d'aldéhydosucres nous a permis de constater une stéréospécificité de la déconjugaison qui est une preuve supplémentaire d'un mécanisme sigmatropique /1,5/, d'autant plus que la même réaction de déconjugaison basique de l'énone E fournit exclusivement l'autre isomère géométrique 53 , qui pourrait être l'isomère thermodynamiquement contrôlé, (ce que nous n'avons cependant pas démontré) .

La Figure V.22. illustre la stabilité remarquable des acétals d'énol et la stéréospécificité surprenante des réarrangements.

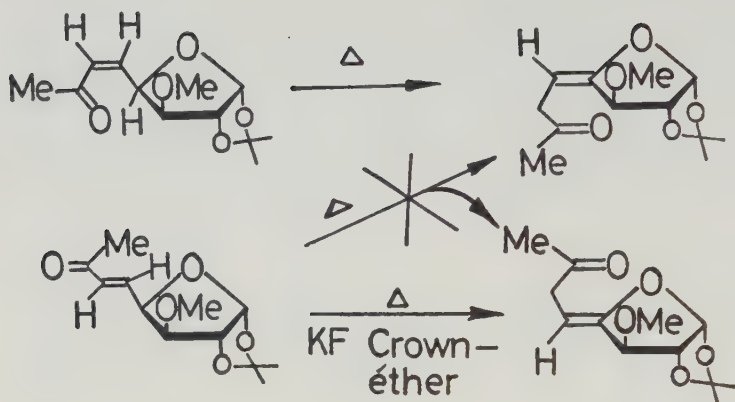


Fig. V.22.

V. 2.2. Réarrangements d'énones à double liaison
juxtacyclique

Des acétals d'énol à double liaison intracyclique peuvent être obtenus en chauffant un composé à double liaison juxtacyclique en présence d'une base, (voir principe de Brown (37) (38) (39) (40) .). Cela a été fait bien avant notre travail par Bourgeois (3) sur l'un ou l'autre des isomères obtenus par action du (cyano)méthylènetriphénylphosphorane sur le cétosucre I .

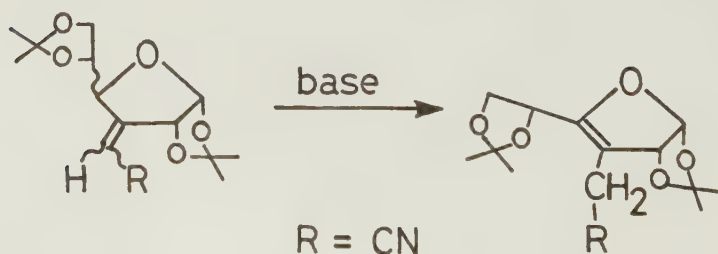


Fig. V.23.

Néanmoins, en l'absence de base, les isomères de configuration Z en série ribo ou xylo peuvent être portés à

ébullition pendant des heures dans un quelconque solvant sans qu'une transformation intervienne, (fig. V.24.).

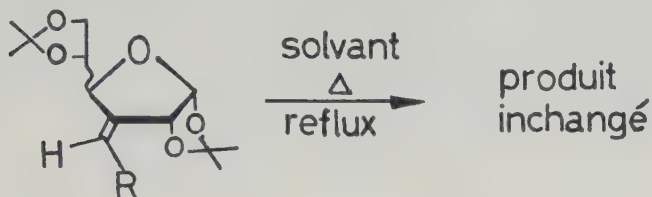


Fig. V.24.

Il n'en est pas de même de certains isomères de configuration E en série ribo ou xylo . En effet, les composés 1 , 3 et 5 chauffés en solution se transforment irréversiblement et spécifiquement en l'acétal d'énol correspondant à double liaison intracyclique 22 ou 23 .

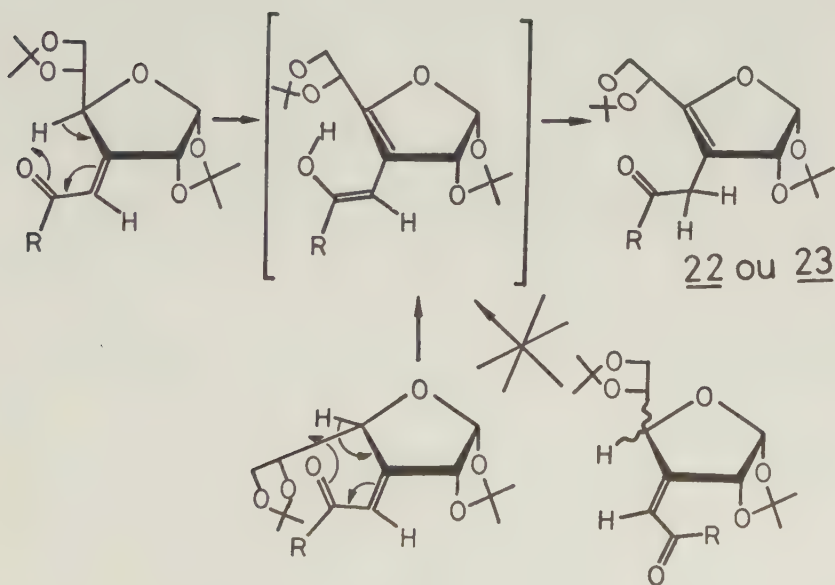


Fig. V.25.

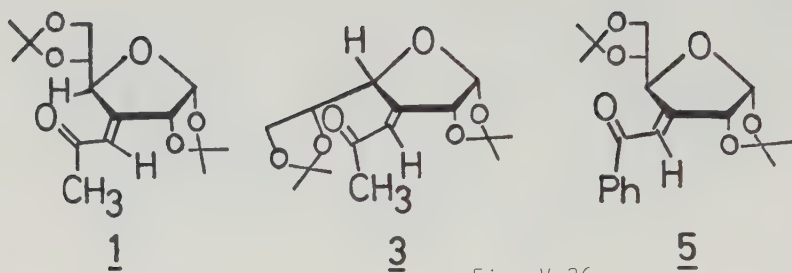


Fig. V.26.

On note de plus une incorporation de deutéron dans le CH_2 du produit réarrangé (rapport 1:1 des isomères formés) lorsque la déconjugaison est effectuée en présence de D_2O . Les paramètres cinétiques calculés pour des réactions effectuées à différentes températures dans le DMSO-d_6 sont identiques pour 1 et 3 (fig. V.27.).

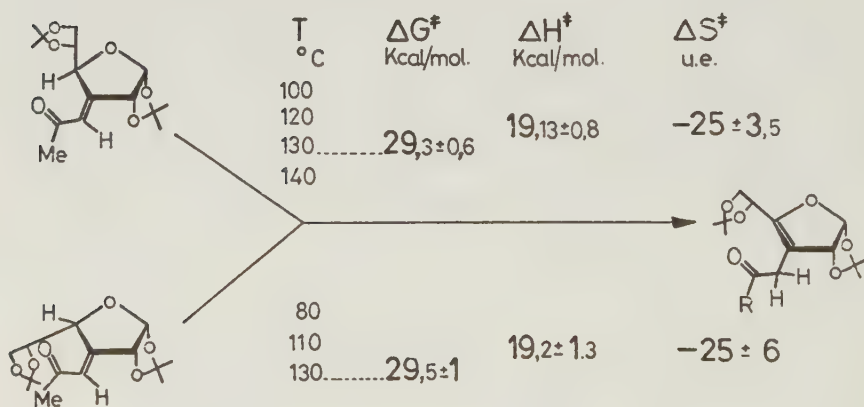


Fig. V.27.

La faible valeur de l'enthalpie d'activation (19 Kcal) est tout à fait comparable à celle des réactions concertées. La valeur de l'entropie d'activation (négative, et grande

On peut donner à titre indicatif les valeurs calculées selon l'apparition de l'acétal d'énol 23 (Tableau V.2.) :

Température °C	$10^{-3} k (\text{sec}^{-1})$ $k_{\text{obs.}} \quad k_{\text{calc.}}$	$\Delta G^\ddagger$	$\Delta H^\ddagger$	$\Delta S^\ddagger$ ue.
60	0,02 0,02	$27,02 \pm 0,14$	$15,5 \pm 1,7$	$-34,6 \pm 4,6$
70	0,04 0,03	$27,39 \pm 0,14$	↑	↑
80	0,08 0,06	$27,76 \pm 0,15$	↑	↑
100	0,19 0,21	$28,49 \pm 0,15$	↓	↓

Tableau V.2.

A première vue, il semble que la réaction ne conduise pas de façon univoque de 5 à 23, et dans ce cas, la formation d'une paire d'ions comme mécanisme parasite du mécanisme concerté ne peut être exclue; il a été prouvé, par exemple, que le réarrangement représenté ci-dessous (fig. V.29) est incompatible avec un mécanisme exclusivement concerté, car les observations concernant les vitesses de solvolysé, d'isomérisation cis-trans et le marquage isotopique sont en accord avec un mécanisme où intervient une paire d'ions (158)(159).

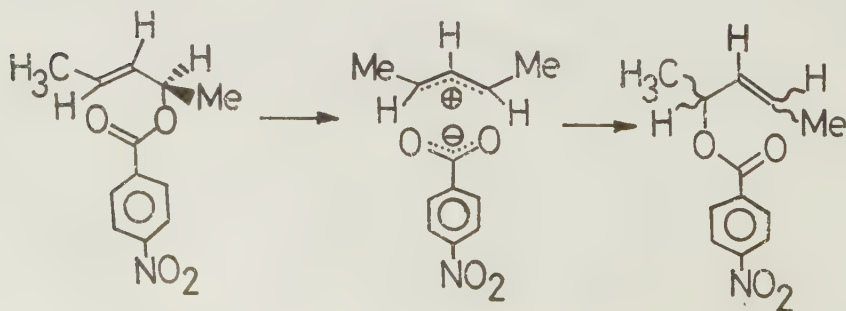


Fig. V.29.

Néanmoins, les valeurs obtenues avec notre sucre benzoylé 5 sont très proches de celles de son analogue acétylé 1 : l'enthalpie d'activation étant identique, l'augmentation de la vitesse observée à une température donnée n'est due qu'à un "arrangement moins ordonné" à l'état de transition.

V. 2.3. Certains composés qui ne se réarrangent pas
et leurs spectres de r.m.n. du ^{13}C

Comme nous l'avons dit plus haut, tous les isomères Z
dérivés des céto-sucres I et II ne se réarrangent pas
lorsqu'ils sont chauffés dans le DMSO- d_6 jusqu'à 140°
pendant plusieurs heures (fig. V.24.) .

Le dérivé (cyano)méthylénique E , l'analogue de 1 et 5
(qui a donc la bonne configuration), mais qui ne peut
former un état de transition cyclique, ne se déconjugue
pas dans les mêmes conditions.

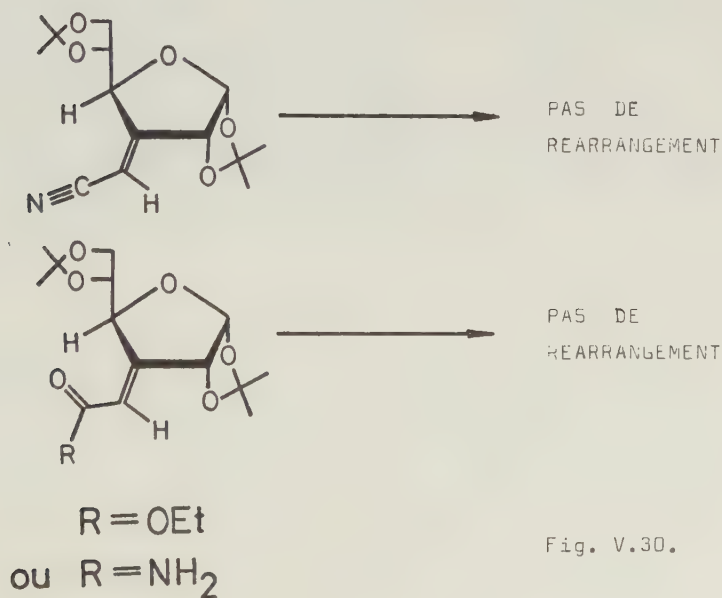


Fig. V.30.

Enfin, les dérivés (éthoxycarbonyl)--- et (aminocarbonyl)-
méthyléniques de configuration E , qui ont, eux, l'arran-
 -gement topologique adéquat, ne se réarrangent pas non
plus pour des raisons électroniques que l'on peut déceler
 en étudiant les spectres de r.m.n. du ^{13}C des différents
 composés de la série (fig. V.30 et Tableau V.3.) .

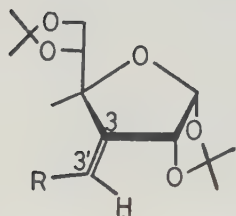


Tableau V.3.

R	C_3''	C_3	C_3'
$\text{H}-\overset{3''}{\underset{\text{O}}{\parallel}}{\text{C}}$	190,64	158,82	127,30
$\text{H}_3\text{C}-\overset{3''}{\underset{\text{O}}{\parallel}}{\text{C}}$	197,14	156,02	123,91
$\text{Ø}-\overset{3''}{\underset{\text{O}}{\parallel}}{\text{C}}$	189,44	157,49	121,22
$\text{EtO}-\overset{3''}{\underset{\text{O}}{\parallel}}{\text{C}}$	165,23	157,79	118,06
$\text{H}_2\text{N}-\overset{3''}{\underset{\text{O}}{\parallel}}{\text{C}}$	166,44	154,62	119,46
$\text{N}\equiv\overset{3''}{\text{C}}$	115,35	163,31	97,39

On constate en effet que le carbone du carbonyle de ces
 derniers composés est blindé par effet mésomère de l'hété-
 -roatome du groupement R ; cette stabilisation du carbonyle
 se traduit dans ce cas par un abaissement du niveau d'éner-
 -gie de l'état fondamental du produit de départ, ce qui
 augmente d'autant l'enthalpie d'activation de la réaction
 si l'on admet que les états de transition ont des énergies

peu différentes

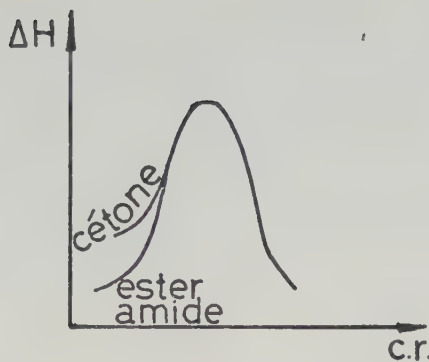


Fig. V.31.

un effet analogue peut être observé lorsque l'on étudie le phénomène de tautomérisation d'une β -dicétone et de son isostère une diacylammine : alors que chez la première, le phénomène de tautomérisation est important, il n'a pas été possible de mettre en évidence l'existence, en quantité mesurable, "d'énol tautomère" du type A.



Fig. V.32.

De plus, lorsque $R = H$, l'équivalence des protons formyles permet de prévoir que la forme privilégiée est la forme $E-E$, (160) (161).

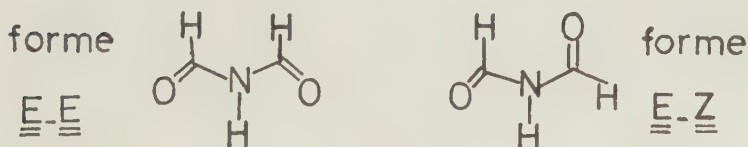


Fig. V.33.

V. 2.4. Déconjugaison et isomérisation " cis-trans "
d'énones dérivées d'aldéhydoses, et
effets des solvants

Comme nous l'avons vu plus haut (Chap. II), seuls les aldéhydoses portant un groupement X en relation " cis " avec le groupement formyle (X = OR ou Cl) sont aptes à former l'isomère de configuration Z (fig. V.34.).

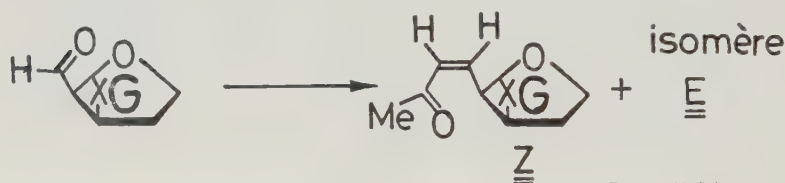


Fig. V.34 .

Ce dernier, quelque soit le solvant utilisé lors de la réaction de Wittig, ne se réarrange pas rapidement à température ambiante dans le milieu réactionnel.

Cependant, purifié par chromatographie sur couche mince préparative (c.c.p.) ou colonne et mis en solution dans CDCl_3 pour effectuer le spectre de r.m.n., cet isomère Z se transforme plus ou moins rapidement (une à trois heures) à 35° spécifiquement en l'isomère E (réaction d'isomérisation Z $\longrightarrow$ E (" cis-trans ")).

Cette transformation rapide en milieu neutre est très surprenante. D'autre part, en présence de deutérons, aucune incorporation n'est décelable.

L'isomérisation " cis-trans " est parfois décrite lors de réactions en milieu acide : c'est bien ce type de réaction que nous observons ici, à la différence près que l'acide se trouve en quantité catalytique (traces de silicagel, eau, acidité du chloroforme qui se décompose...).

Cette acidité du milieu est du reste très relative, puisqu'en milieu même faiblement basique (DMSO-d_6) à température ambiante, ce phénomène, beaucoup plus lent, est

aussi observé à partir d'une énone purifiée par distillation. Nous venons de décrire cette transformation nullement attendue comme réaction parasite de celle qui constituait le but de cette étude et la raison pour laquelle nous avons effectué la synthèse des énonés dérivées d'aldéhydosucres (Chap. II) : la déconjugaison sigmatropique de l'énone Z. Comme nous venons de le voir, ce réarrangement ne peut être étudié à partir d'une énone simplement chromatographiée : nous nous sommes résolu dès lors à distiller cet isomère assez volatil avant d'effectuer les cinétiques à différentes températures et dans des solvants variés.

Le phénomène d'isomérisation " cis-trans " a été observé, de même que le réarrangement sigmatropique, dans toutes les séries suivantes :

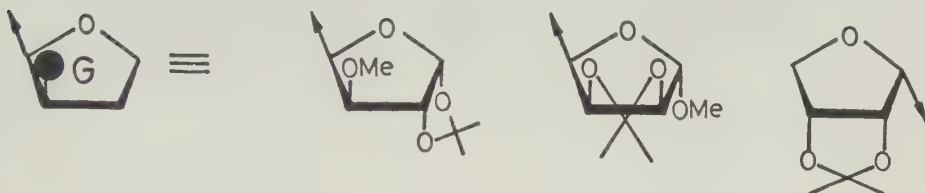


Fig. V.35.

Pour des raisons pratiques, l'étude du réarrangement et du produit de celui-ci ne sera décrite que pour la première série : 3-OMe- α -D-xyl_o.

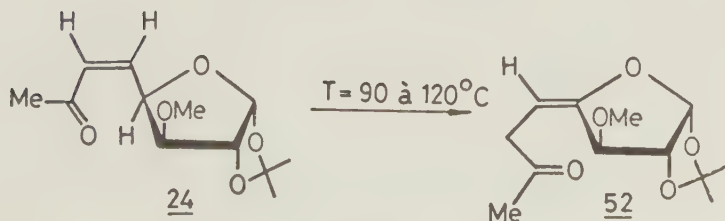


Fig. V.36.

V. 2.4.1. Le réarrangement sigmatropique

Comme observé avec les isomères $\underline{\underline{E}}$ des séries (cyano)--- et (éthoxycarbonyl)méthyléniques, dérivés des céto-sucres I et II, les isomères $\underline{\underline{Z}}$ analogues, dérivés d'aldéhydosucres ne se déconjuguent pas non plus dans le DMSO- d_6 jusqu'à 140°C (fig. V.37.) pour des raisons topologiques et électroniques respectivement, ... de même que tous les isomères $\underline{\underline{E}}$, qui ne peuvent former un état de transition cyclique (fig. V.38.)

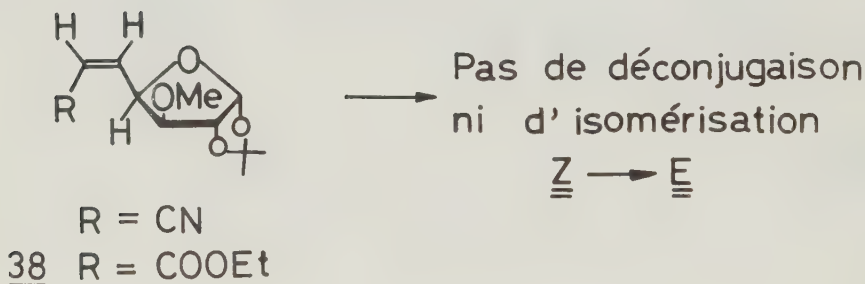


Fig. V.37.

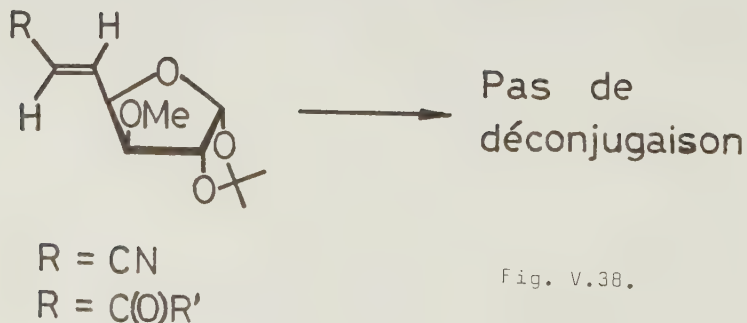
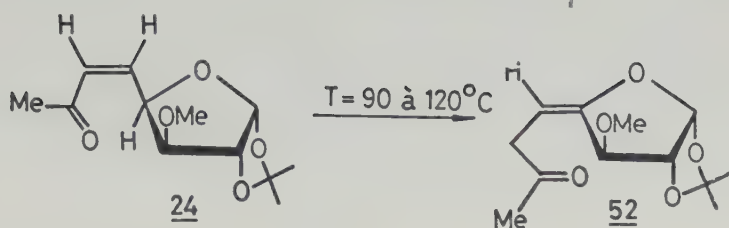


Fig. V.38.

Les réactions de déconjugaison des énones $\underline{\underline{Z}}$ ont été effectuées à des températures comprises entre 90 et 120°C dans trois solvants différents ; les paramètres cinétiques calculés sont les suivants : (Tableau V.4.)



$\Delta H^{\ddagger} \quad 20,6 \pm 0,7$ $\Delta S^{\ddagger} \quad -23 \pm 2$ $\Delta G^{\ddagger}_{100^{\circ}} \quad 29,16 \pm 0,04$	DMSO-d₆ $22 \pm 1 \quad \text{Kcal/mole}$ $-19 \pm 3 \quad \text{..}$ $29,23 \pm 0,08 \quad \text{Kcal/mole}$
$\Delta H^{\ddagger} \quad 19,2 \pm 1,0$ $\Delta S^{\ddagger} \quad -27,2 \pm 2,5$ $\Delta G^{\ddagger}_{100^{\circ}} \quad 29,40 \pm 0,07$	CD₃OD $20,5 \pm 1,0$ $-24,0 \pm 2,4$ $29,5 \pm 0,07$
$\Delta H^{\ddagger} \quad 10,9 \pm 2,4$ $\Delta S^{\ddagger} \quad -49,4 \pm 6,0$ $\Delta G^{\ddagger}_{100^{\circ}} \quad 29,88 \pm 0,15$	C₆D₆ $14,9 \pm 2,4$ -39 ± 6 $29,86 \pm 0,15$

Tableau V.4.

On constate que les données cinétiques dans le DMSO-d₆ sont presque identiques à celles obtenues en série " juxtacyclique ".

La variation des paramètres cinétiques due au changement de solvant peut permettre d'analyser l'état fondamental dans lequel se trouve le produit de départ et l'état de transition.

En accord avec Roberts et coll. (153), nous pensons pouvoir décrire le premier sous une forme partiellement pola-

-risée (dipolaire 1,4), tandis que l'état de transition du type aromatique doit être pratiquement apolaire. L'effet des solvants polaires devrait s'exercer principalement par stabilisation de l'état fondamental de l'énone. On constate toutefois que l'efficacité de cette stabilisation semble être peu importante, étant donné l'effet presque identique du méthanol et du DMSO, qui respectivement, solvate et ne solvate pas les centres anioniques. Le changement de l' entropie d'activation est, elle, quelque peu plus importante. Un changement dramatique, enfin, est observé dans le benzène, où l'enthalpie d'activation diminue de moitié et où l'entropie d'activation double; la première est explicable par une déstabilisation partielle de l'état fondamental de l'énone $\underline{\underline{Z}}$, complétée par une stabilisation sans doute énorme de l'état de transition.

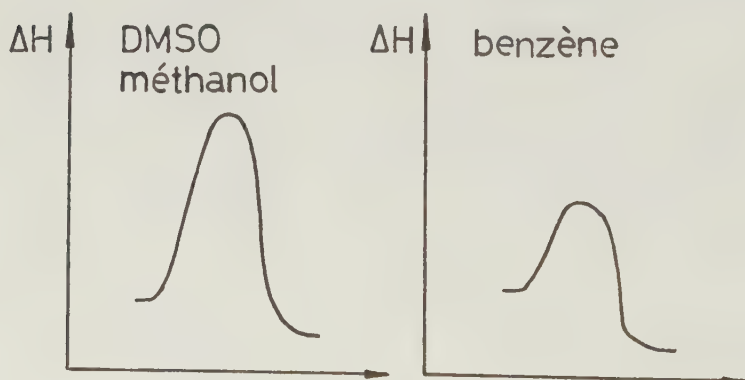


Fig. V.39.

La vitesse de la réaction dans le benzène ne change cependant pas beaucoup, car le facteur entropique compense entièrement cette diminution d'enthalpie d'activation. La valeur record de $\Delta S^\ddagger = -49 \pm 6$ ne peut être expliquée dans ce cas-là que par un arrangement ultra-ordonné très particulier de l'état de transition, qui pourrait adopter

une forme ... " sandwich " : (fig. V.40.)

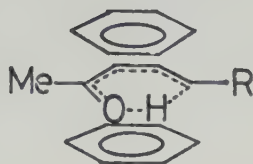


Fig. V.40.

La Figure V.41. (page suivante) montre l'évolution stéréospécifique du réarrangement dans le benzène à 110° C. Comme on peut le constater, l'étude de la disparition et de l'apparition des composés étudiés est assez aisée par la mesure de l'intégrale en fonction du temps des différents protons.

Dans tous les solvants, l'apparition de l'acétal d'énol ne correspond pas exactement à la disparition de l'énone $\underline{\underline{Z}}$. Cependant quelque soit le ou les mécanismes intimes de la seconde partie de la réaction, la cinétique du réarrangement étudié correspond à la disparition de l'énone qui forme diastéréospécifiquement l'énol conjugué ; celui-ci par prototropie se transforme en l'acétal d'énol attendu, produit de déconjugaison.

Aux caractéristiques typiquement sigmatropiques de la première réaction rencontrée déjà en série " juxtacyclique " : prédisposition géométrique nécessaire, paramètres thermodynamiques parfaitement compatibles avec ce type de réaction), il vient s'ajouter pour une énone dérivée d'aldéhydosucre une stéréospécificité exclusive lors du réarrangement souvent caractéristique des réactions concertées.

Il restait à obtenir au moins le mélange des deux isomères géométriques de manière à établir la configuration absolue du composé réarrangé. Si lors du réarrangement dans le DMSO, le benzène et le méthanol, il n'est pas possible d'observer la moindre trace du composé déconjugué de confi-

Cinétique de la déconjugaison sigmatropique

dans le benzène à 110° C .

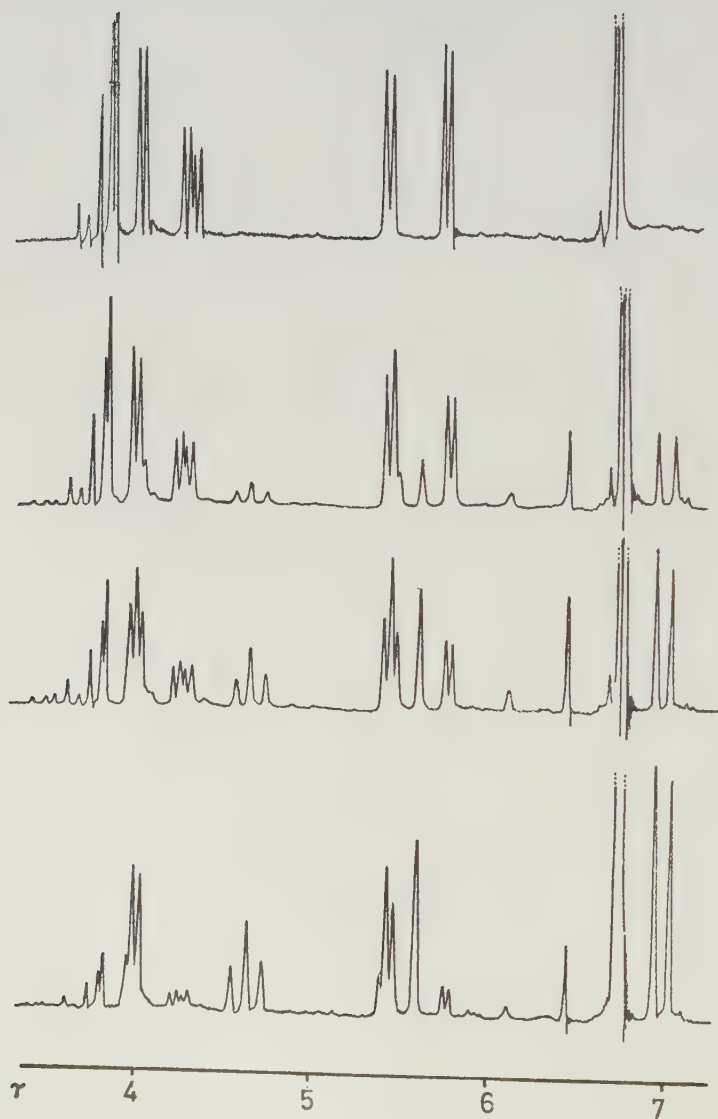


Fig. V.41.

-guration $\underline{\underline{Z}}$, il n'en est pas de même dans le chloroforme aux mêmes températures : on obtient un mélange des deux acétals d'énol à double liaison juxtacyclique en C-4, à côté du produit d'isomérisation " cis-trans ", l'énone $\underline{\underline{25}}$.

Alors que l'acétal d'énol $\underline{\underline{Z}}$ est difficilement purifiable à partir de ce mélange, nous avons eu l'heureuse surprise de pouvoir constater que l'énone $\underline{\underline{E}}$ en milieu basique (NaF et Crown-éther dans le DMF) à 135° C se déconjugue aussi stéréospécifiquement en cet acétal d'énol de configuration $\underline{\underline{Z}}$

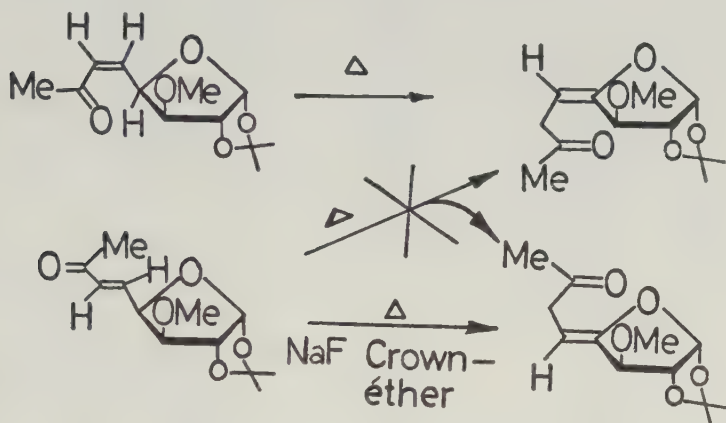


Fig. V.42.

Les deux isomères géométriques obtenus stéréospécifiquement par deux voies réactionnelles différentes ont des propriétés spectroscopiques et stabilités différentes.

L'attribution de la configuration peut être faite en comparant les déblindages de H-3 et H-5, plus importants dans le composé de configuration $\underline{\underline{E}}$ (effets à travers l'espace des oxygènes du carbonyle et du cycle furannique) que dans son isomère $\underline{\underline{Z}}$ (fig. V.43.).

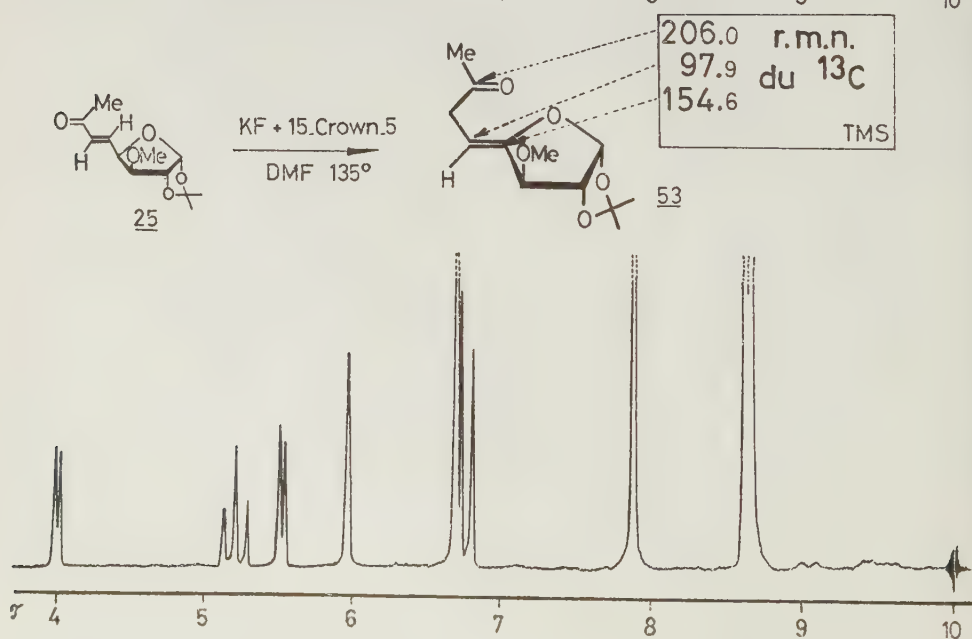
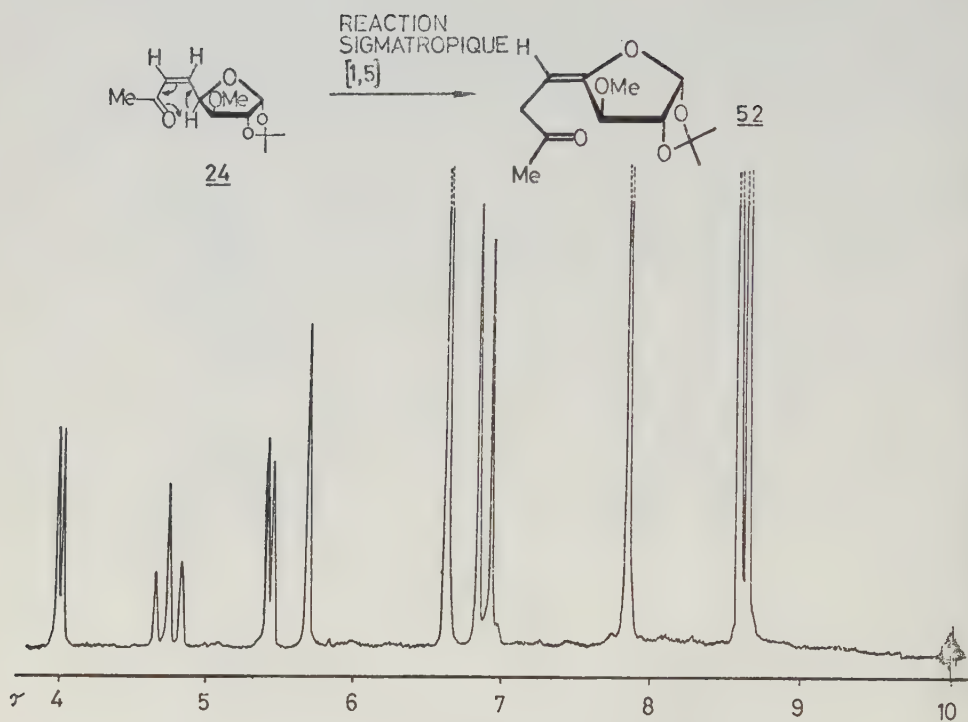


Fig. V.43.

V. 3. Réactions sigmatropiques calculées par MINDO/3

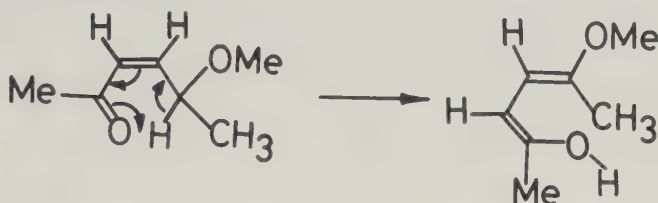
=====

Ce paragraphe est le résumé du travail de Monsieur
Nguyen Xuan Tho, que je remercie ici très chaleureusement.

Ce calcul par MINDO/3 concerne le réarrangement que
nous venons d'étudier cinétiquement.

L'étude a été faite sur un système linéaire (exemple 1),
puis sur l'énone 24.

Exemple 1



Exemple 2

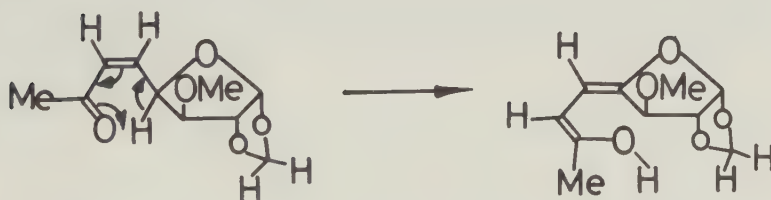


Fig. V.44.

Exemple 1 : un système simple

L'étude de la variation de l'enthalpie de formation lors
de l'approche de l'atome d'hydrogène de l'oxygène du
carbonyle permet de situer l'état de transition pour
 $1,2 \text{ \AA} < \text{longueur de O-H} < 1,3 \text{ \AA}$

Les valeurs calculées figurent dans le tableau suivant :

Distance O-H (Å)	H _f (Kcal/mole)
3,181	-77,251
2,6	-76,551
2,4	-74,351
2,0	-69,378
1,75	-63,391
1,6	-58,464
1,3	-45,060
1,1	-73,167
1,0	-81,537

Tableau V.5.

Ce réarrangement est stéréospécifique, et l'évolution de l'énergie des orbitales frontières tout à fait compatible avec un mécanisme concerté.

L'enthalpie d'activation calculée de la réaction est d'environ 33 à 35 Kcal/mole, et l'énol conjugué obtenu est plus stable que l'énone Z d'au moins 4 Kcal/mole.

Exemple 2 : réarrangement calculé pour un sucre

Le réarrangement de l'énone Z 24 a aussi été calculé par MINDO/3, (pour le calcul, les deux CH₃ de l'isopropylidène ont été remplacés par des protons).

L'évolution de la chaleur de formation en fonction de la distance O-H a permis de situer l'état de transition de la réaction pour une distance O-H de 1,1 Å .

Comme pour l'exemple 1, le réarrangement est stéréospécifique, ce que nous avons démontré plus haut lors des études cinétiques.

L'énol E qui se forme à partir de l'énone Z est plus stable que cette dernière de 10 Kcal/mole.

L'enthalpie d'activation calculée est de l'ordre de 34 Kcal/mole, une valeur qui est assez différente de celle obtenue par cinétique en solution, mais par contre très proche de

celle calculée pour l'exemple 1.

L'évolution de cette réaction peut être suivie grâce au tableau suivant :

Evolution du système lorsque la distance O-H est prise
comme coordonnée de réaction

Dist. O-H	Enthalp. form.	E C-H	E O-H	d C-H	charge H	charge C	d C-O	d C-4: C-5
3,1807	-190,729	-11,491	0,196	1,141	1,0772	3,6597	1,2101	1,5019
2,8	-190,501	-11,507	0,225	1,140	1,0697	3,6592	1,2086	1,5061
2,2	-186,241	-11,449	0,252	1,144	1,0464	3,6748	1,2128	1,5067
1,6	-175,342	-10,852	-0,496	1,169	0,9727	3,7435	1,2199	1,5075
1,5	-171,911	-10,548	-0,954	1,183	0,9486	3,7711	1,2223	1,5100
1,4	-168,157	-10,070	-1,662	1,198	0,9203	3,8059	1,2273	1,5083
1,3	-164,105	- 9,276	-2,792	1,233	0,8837	3,8512	1,2346	1,5059
1,2	-159,883	- 8,074	-4,523	1,277	0,8359	3,9103	1,2448	1,5008
1,1	-156,816	- 5,433	-7,703	1,394	0,7805	3,9617	1,2627	1,4884
1,0	-177,011	0,192	-13,357	2,5641	0,7637	3,8144	1,3526	1,3570
0,951 (éno1)	-200,873	0,187	-13,731	4,562	0,7593	3,7459	1,3367	1,3510

Tableau V.6.

On constate donc en comparant le calcul de ces deux exemples que la stabilisation à l'état de transition dépend de la structure du composé.

Dans le cas de l'exemple 1, où aucune contrainte de structure n'intervient, les six centres de l'état de transition aromatique ont tendance à se mettre dans le plan formé par la branche C_4-O_4-Me , tandis que dans le cas de l'énone 24, la rigidité du cycle furannosique ne peut permettre une telle conformation de l'état de transition.

En étudiant aussi les interactions entre deux centres (E_T = énergie totale), décomposée en :

E_V : énergie d'attraction noyau-électron

E_R : énergie cinétique

E_J : énergie de répulsion électronique

E_N : énergie de répulsion noyau-noyau

...., dans le produit 24 à l'état fondamental de l'énone, puis à l'état de transition (Tableau suivant), il est possible de mettre en évidence une interaction liante importante entre le carbone C-5 et les deux oxygènes O-4 (celui du cycle furannique) et O-3 (celui du -OMe).

Alors que l'interaction entre O-4 et C-5 est répulsive à l'état fondamental de l'énone 24, elle devient attractive à l'état de transition.

De même, l'oxygène du -OMe dont l'une des paires d'électrons libres est sans doute perpendiculaire au plan du système énonique a déjà une interaction favorable à l'état fondamental : et celle-ci devient très importante à l'état de transition.

Le groupement -OMe en relation " cis " avec la liaison C-4:C-5 a donc un effet favorable sur le réarrangement....
... et ceci est à mettre en parallèle avec l'effet orbitale, décrit au Chapitre II, qui permet la synthèse de cet isomère Z lors de la réaction de Wittig.

Energies d'interaction à deux centres (en eV)

(exemple 2)

Interaction

O ₄ - C ₅	Fond.	-275,945	0,214	142,771	133,316	0,313	2,314
	E.T.	-275,657	0,139	139,425	136,014	-0,169	2,256
O ₄ - C ₆	Fond.	-200,688	-0,005	105,796	95,119	0,183	3,434
	E.T.	-205,476	-0,008	109,729	96,196	0,413	3,394
O ₃ - C ₅	Fond.	-227,528	0,001	117,457	110,038	-0,035	2,912
	E.T.	-229,288	0,007	115,489	112,432	-0,377	2,840
O ₃ - C ₆	Fond.	-175,152	0	92,124	83,208	0,180	3,982
	E.T.	-185,603	0	99,136	86,867	0,399	3,800

Tableau V.7.

Ajoutons que la même étude d'interactions à deux centres pour l'exemple 1 a donné les valeurs rassemblées dans le Tableau qui suit : ces résultats font apparaître que l'interaction de l'oxygène de l'éther (O-4'), homologue de O-4, et du carbone hybridé sp^2 (C-5'), homologue de C-5, est aussi bien répulsive à l'état fondamental de l'énone linéaire qu'à l'état de transition.

Ce nouvel indice montre bien l'importance d'une différence de conformation entre deux systèmes, et l'état particulièrement privilégié de celui dont nous avons étudié le réarrangement.

Energies d'interactions à deux centres (en eV) : exemple 1

Interaction							
O ₄ , -C ₅ ,	a	-282,652	0,168	146,414	136,499	0,388	2,246
	b	-279,096	0,141	142,616	136,481	0,102	2,247
O ₄ , -C ₆ ,	a	-204,971	-0,003	107,810	97,378	0,177	3,348
	b	-206,998	-0,005	109,781	97,567	0,316	3,340

a = état fondamental de l'énone

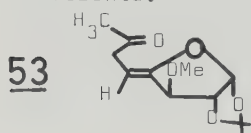
b = état de transition

Tableau V.8.

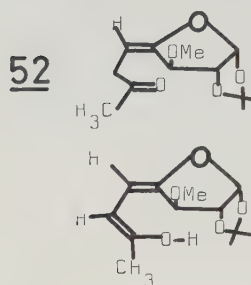
Enfin, un calcul de l'enthalpie de formation des deux acétals d'énol, produits de déconjugaison, 52 et 53 a montré une différence de 3 Kcal/mole entre eux, le plus stable étant l'isomère Z 53, formé par réaction en milieu basique.

Le moins stable des deux, 52, produit de la réaction sigmatropique, semble être moins stable que son précurseur énolique; il faut tenir compte cependant de la grande différence d'entropie entre ces deux entités chimiques, la cétone 52 ayant des degrés de liberté supplémentaires.

Les moments de dipôle de 52 et 53 sont eux aussi très différents.



Enthalpie de formation : - 201,020 Kcal/mole
Moment de dipôle : 2,453 Debye



Enthalpie de formation : - 198,063 Kcal/mole
Moment de dipôle : 4,629 Debye

Enthalpie de formation : - 200,873 Kcal/mole
Moment de dipôle : 3,924 Debye

Fig. V.45.

Etat de transition calculé par MINDO/3 (exemple 2)

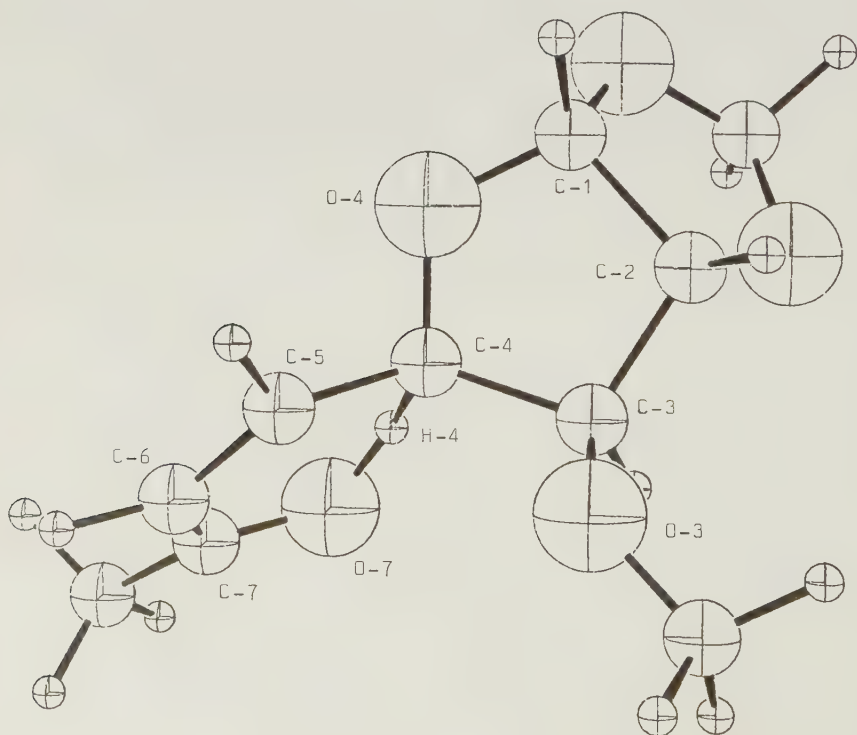


Fig. V.46.

(E)-5,6,8-Tridésoxy-1,2-O-isopropylidène-3-O-méthyl-

α -D-xylo-oct-4-éno-1,4-furanos-7-ulose (52)

L'énone 24 (0,189 g ; 0,78 mmole) est mise en solution dans C_6D_6 dans un tube de r.m.n. qui est chauffé à 90° pendant 24 heures. Après évaporation du solvant, le produit 52 obtenu est distillé au moyen d'un four à boules rotatif. Obtenu : 0,144 g (0,594 mmole).

Rendement : 76 %

Sirop $[\alpha]_D^{26} - 90^\circ$ (c 4,0 chloroforme)

ccm : Rf 0,45 (solvant 1)

uv : $\lambda_{\max}^{EtOH}$ 214 (5600)

ir : $\nu_{\max}^{CHCl_3}$ 1708 (CO), 1385 et 1377 cm^{-1} (CMe₂)

rmn (¹H) : τ 4,01 (d, 1p, $J_{1,2}$ 3,3 Hz, H-1); 4,73 (t, 1p, $J_{5,6a} = J_{5,6b} = 7,4$ Hz); 5,42 (d, 1p, H-2); 5,68 (s, 1p, H-3); 6,62 (s, 3p, O-CH₃); 6,87 (d, 2p, H₂C-6); 7,83 (s, 3p, C(O)CH₃); 8,57 et 8,62 (2s, 2x3p, CMe₂).

sm : 199 (100), 167 (45), 242 (28) (M⁺), 141 (24), 55 (21), 200 (12), 43 (12), 227 (12) (M⁺ - Me⁺), 87 (12), 85 (10) .

anal. (C₁₂H₁₈O₅ ; 242,27)

calculé : C 59,49 H 7,49

trouvé : 59,39 7,62

(Z)-5,6,8-Tridésoxy-1,2-O-isopropylidène-3-O-méthyl-

α -D-xylo-oct-4-éno-1,4-furanos-7-ulose (53)

A une solution de NaF sec (0,5 g ; 11,9 mmoles) dans 100 ml de DMF contenant de l'éther 12-Crown-4 (1 g ; 5,69 mmoles) ajouter l'énone 25 (1,30 g ; 5,37 mmoles) et du sulfate de magnésium (2 g).

Laisser sous agitation pendant 15 heures à 150°C; puis évaporer le solvant et reprendre le résidu à l'éther (100 ml). Après traitement au charbon actif, filtration et évaporation à sec, une chromatographie sur colonne four-
-nit le produit 53 (0,557 g ; 2,30 mmoles) avec le compo-
-sé de départ 25 (0,295 g ; 1,22 mmole) .

Rendement : 55,5 % .

Sirop
$$/\alpha_D^{24} - 113^\circ \text{ (c 1,2 chloroforme)}$$

ccm : Rf 0,45 (solvant 1)

uv : $\lambda_{\max}^{\text{EtOH}}$ 213 (5850)

ir : $\nu_{\max}^{\text{CHCl}_3}$ 1713 (CO); 1385 et 1377 cm^{-1} (CMe₂)

rmn (¹H) : τ 4,01 (d, 1p, J_{1,2} 3,4 Hz, H-1); 5,22 (t, 1p, J_{5,6a} = J_{5,6b} = 6,9 Hz, H-5); 5,53 (d, 1p, H-2); 5,97 (s, 1p, H-3); 6,69 (s, 3p, O-CH₃); 6,76 (d, 2p, H₂C-6); 7,87 (s, 3p, C(O)CH₃); 8,63 et 8,65 (2s, 2x3p, CMe₂) .

sm : 55 (100), 43 (85), 199 (33), 87 (16), 167 (13), 85 (12), 141 (11), 73 (11), 113 (11), 59 (11) ...
242 (4) (M⁺), 227 (3) (M⁺ - Me⁺) .

anal. (C₁₂H₁₈O₅ ; 242,27)
calculé : C 59,49 H 7,49
trouvé : 59,42 7,52

CH A P I T R E V I

SYNTHÈSE DE SPIROSUCRES PAR
=====

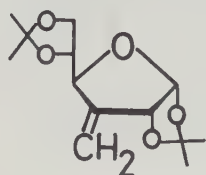
CYCLOADDITION DIPOLAIRE- 1 , 3 DU
=====

DIAZOMETHANE ;
=====

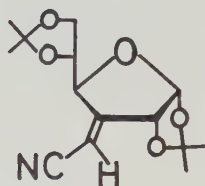
Premier exemple de l' EFFET DE LA
=====

CONFIGURATION SUR LA REGIOSELECTIVITE
=====

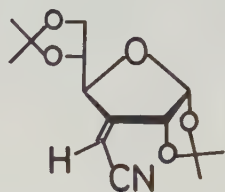
d'une cycloaddition .
=====



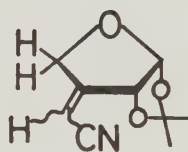
XVII



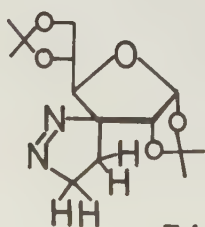
XVIII



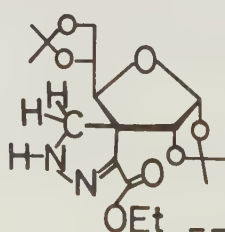
XIX



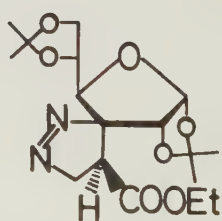
XX



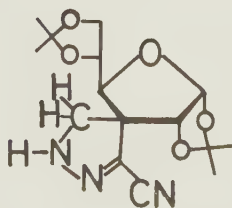
54



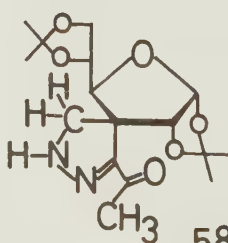
55



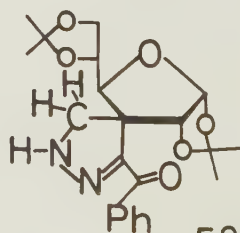
56



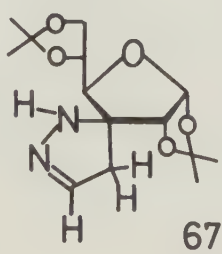
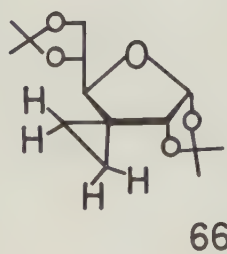
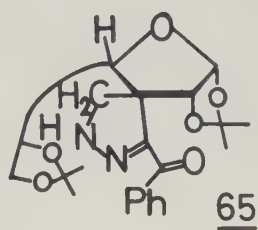
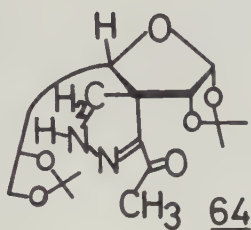
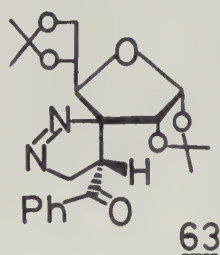
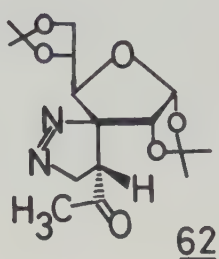
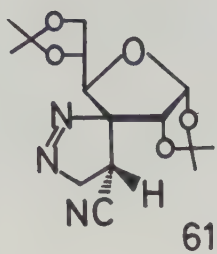
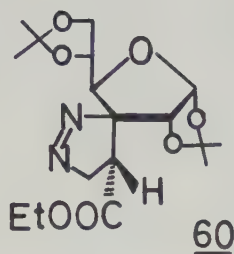
57



58



59



VI. 1. Considérations théoriques

=====

VI. 1.1. Introduction

Les réactions dipolaires-1,3 , thermiques, entrent dans la catégorie des réactions concertées, permises par les règles de Woodward-Hoffmann (21).

Comme la réaction de Diels-Alder, elles font intervenir $4n + 2$ électrons π et passent par un état de transition aromatique selon le concept d'Evans (132)(133), Dewar (134) et Zimmermann (135).

Les cycloadditions dipolaires-1,3, leur vitesse et leur régiosélectivité (orientation du dipôle), sur les alcènes et les alcynes, ont été étudiées expérimentalement depuis de nombreuses années (164). La compréhension du phénomène s'est peu à peu étendue et affinée (165)(166). A l'origine, réaction concertée signifiait réaction en une étape, les liaisons aux extrémités du dipôle se formant en même temps (réaction synchrone).

L'hypothèse de la nature diradicalaire possible de certaines cycloadditions dipolaires-1,3 avancée par Firestone (167), la nouvelle vision que l'on a des orbitales et de leurs interactions, l'utilisation de méthodes de calcul de plus en plus sophistiquées et des études cinétiques plus précises, ont permis au concept de réaction concertée, mais non synchrone de mûrir, réaction qui a lieu en un stade, mais passe par deux étapes (one stage but two steps).

L'état de transition est quelque peu déformé, puisque la seconde liaison qui se forme se trouve à un stade moins avancé que la première.

Ce concept est aujourd'hui généralement admis, sauf par Firestone (168).

VI. 1.2. La nature des dipôles

Un travail remarquable a été accompli par Huisgen depuis 1960 en ce qui concerne l'étude de la nature des dipôles et de leur réactivité.

Le dipôle-1,3 peut être défini comme une espèce chimique stabilisée par résonance dont les extrémités plus ou moins amovalentes peuvent être à la fois nucléophiles et électrophiles.

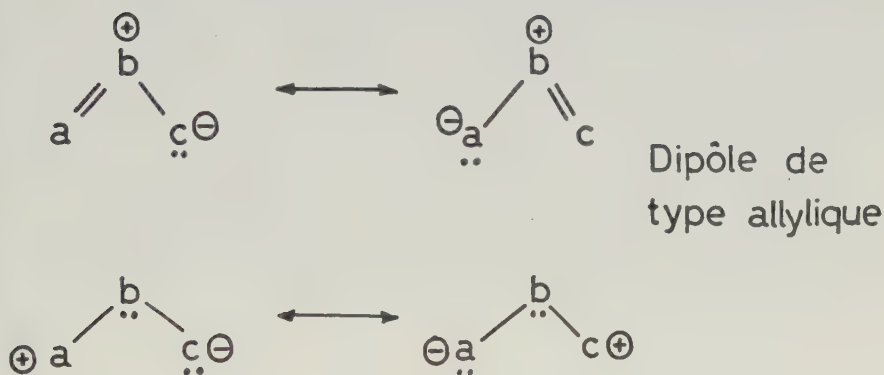


Fig. VI.1.

Si une liaison π supplémentaire est ajoutée au dipôle de type allylique, la nouvelle entité sera linéaire et fera partie des dipôles du type propargyle-allényle (par exemple : le diazométhane).



Fig. VI.2.

A la liste bien connue des dipôles dont les seuls hétéro-atomes sont l'azote et l'oxygène, on peut ajouter quelques exemples plus rares contenant un atome de soufre ou de phosphore. Les dipôles anioniques ont aussi été étudiés : (pour une revue .. (169)).

VI. 1.3. Les réactions de cycloaddition dipolaires-1,3 :

réaction concertée ou diradicalaire

Les cycloadditions dipolaires-1,3 ont toutes les caractéristiques suivantes :

---- Avant qu'il y ait un éventuel réarrangement prototro-
-pique, la stéréochimie de l'oléfine est conservée
dans le produit final (> 99,8 % selon Huisgen) :
argument important en faveur du mécanisme concerté.

Compte tenu de cette stéréosélectivité, l'énergie
libre de la cycloaddition devrait être plus petite de
3,4 Kcal/mole environ que la barrière de rotation
dans l'éventuel diradical.

Comme cette dernière est comprise entre 0 et 1,2 Kcal
/mole, la réaction diradicalaire aurait une énergie
libre nulle, ce qui est incompatible avec l'existence
d'un intermédiaire diradicalaire (166).

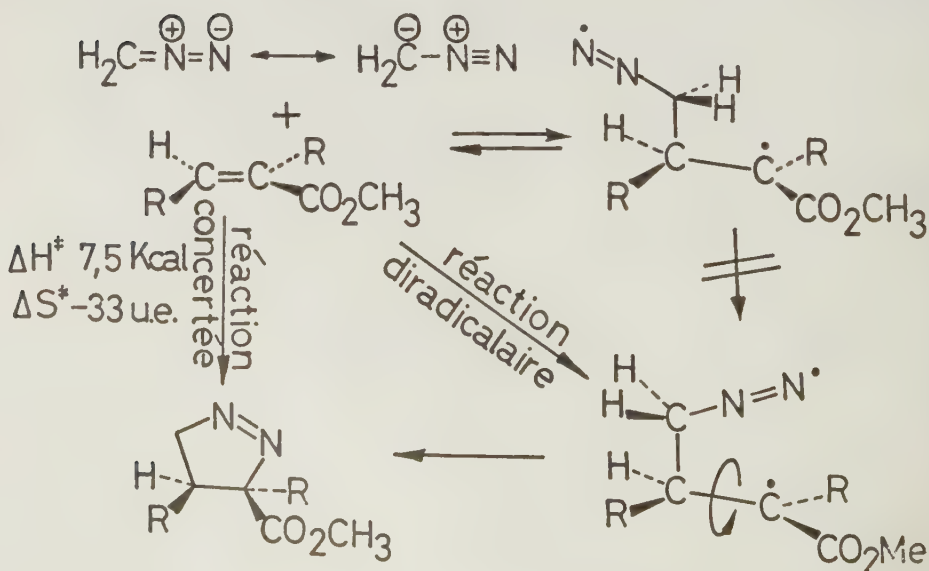


Fig. VI.3.

---- L'influence de la polarité du solvant est peu importante, mais jamais nulle en présence d'un groupement activant : cette observation permet d'exclure un mécanisme purement ionique; l'existence d'un état de transition partiellement chargé a obligé Huisgen d'admettre la formation non synchrone des liaisons σ , et Firestone " d'équiper " l'intermédiaire diradicalaire de charges partielles en utilisant une notation peu commune (celle de Linnett (170)) qui suggère une attraction électrostatique. Selon Huisgen, l'intermédiaire diradicalaire A (fig. VI.4.), par exemple, " est très similaire à la formule B qui illustre l'état de transition d'une réaction concertée" (166).

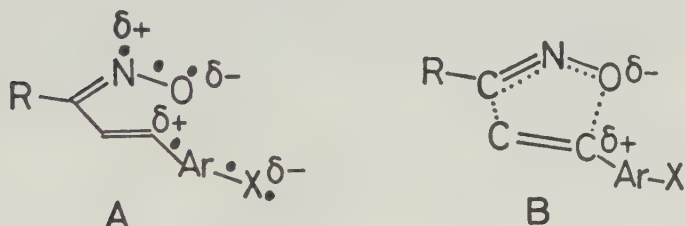


Fig. VI.4.

---- Les enthalpies d'activation sont petites, tandis que les entropies d'activation sont négatives et grandes en valeur absolue.

---- Les corrélations de Hammett font apparaître le plus souvent un caractère nucléophile de la cycloaddition ($0 \leq \rho \leq 2$ à 2,5), compatible cependant avec le concept de réaction concertée non synchrone (171).

Une expérience décisive, nous semble-t-il, a été réalisée par Huisgen qui démontre qu'un diradical synthétisé par ouverture d'un cyclopropane substitué, (et identique à celui qui se formerait lors d'une cycloaddition dipolaire-1,3), n'a pas les caractéristiques attendues selon les prédictions de Firestone : il ne se dissocie pas rapidement en dipôle-1,3 et dipolarophile ; de plus, il est démontré

que la rotation d'un diradical de ce type est beaucoup plus rapide que la cyclisation, et que les produits de cyclisation selon les deux mécanismes concurrents, bien qu'identiques, sont obtenus dans des rapports totalement inversés (172) (fig. VI.5.).

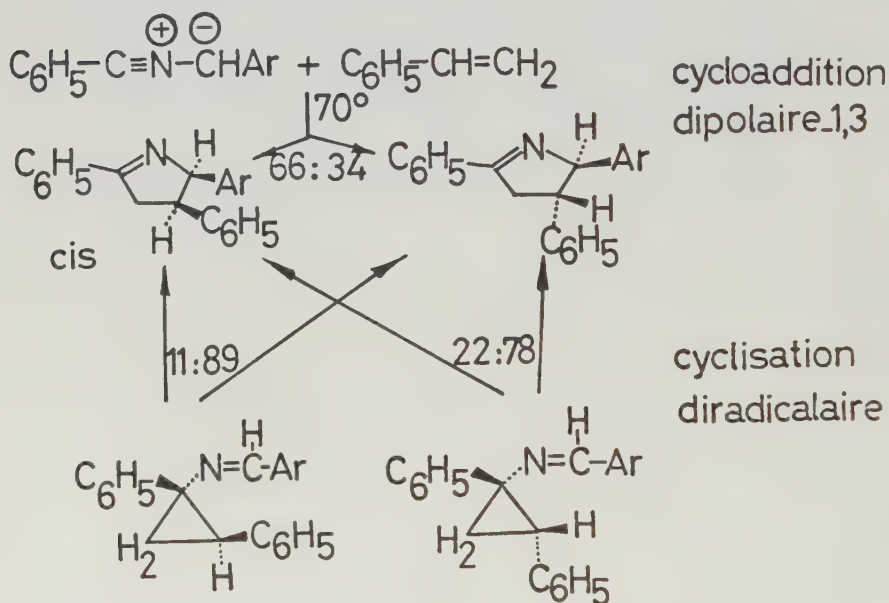


Fig. VI.5.

Les vitesses des réactions concertées et celles des réactions diradicalaires semblent être spectaculairement différentes, comme l'illustre l'exemple décrit ci-dessous où la formation d'un diradical est plus lente d'un facteur 10^{29} que celle d'un anion allylique (fig. VI.7.) .

Bien que le mécanisme concerté soit généralement accepté, une participation du diradical à l'état fondamental est aujourd'hui admise, puisqu'il est possible de combiner les équations d'ondes des entités intervenant lors des deux mécanismes concurrents (173) .

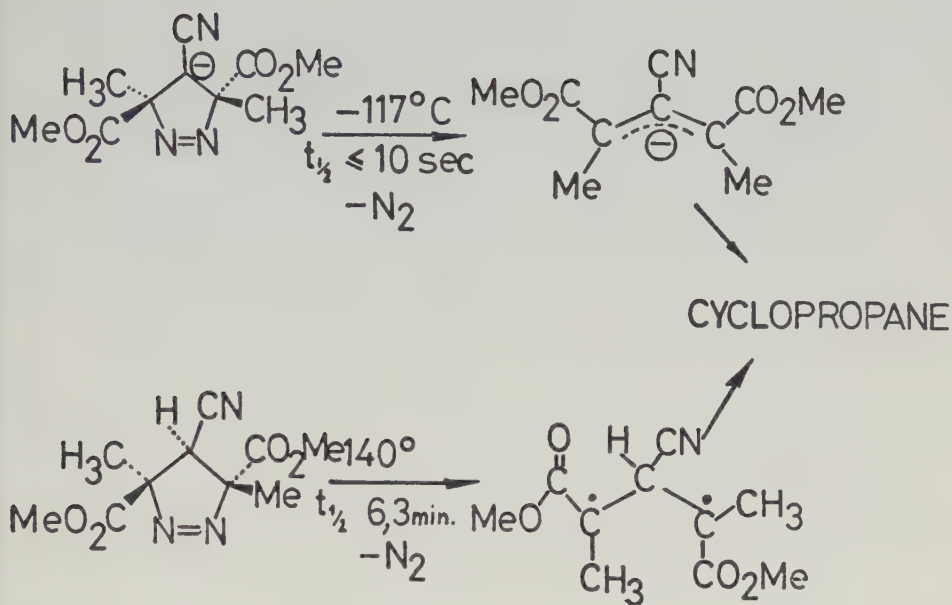


Fig. VI.7.

La cycloaddition du diazométhane sur des dérivés du styrène donne une corrélation de Hammett linéaire (174).

Cependant certaines déviations de la linéarité de ce type de corrélation ont été observées lors de cycloaddition de ce même dipôle à des dérivés d'alcools ou d'éther

α -acétyléniques ; ces résultats, qui ne semblent pas dus à l'inadéquation des constantes ρ , sont interprétés en termes de spectre d'états de transition (175) (176) .

VI. 1.4. La cycloaddition dipolaire-1,3 et les orbitales frontières

L'orientation des cycloadditions est l'objet depuis de nombreuses années d'une étude expérimentale systématique. L'étude du sens d'addition des dipôles en fonction de leur nature et de celle de ou des substituants du dipolarophile

a abouti à un certain nombre de règles générales (177) (178) (179).

Les différentes méthodes de calcul utilisant les orbitales frontières du dipôle et du dipolarophile permettent aujourd'hui de prévoir cette orientation (180) (181) (182) (183).

Utilisée par Houk et coll. , la méthode des perturbations est particulièrement bien adaptée pour une étude systématique et peu coûteuse de l'interaction des extrémités du dipôle avec le dipolarophile (184) (185) (186), bien que la r é g i o s é l e c t i v i t é soit le résultat de très petites différences d'énergie des états de transition des régioisomères (0,1 à 0,5 Kcal/mole).

La classification des cycloadditions dipolaires-1,3 en trois types revient à Sustmann (180). On sait que l'interaction entre deux orbitales est d'autant plus grande que leur niveau d'énergie est plus proche. Le contrôle de la réaction peut se faire par l' HOMO du dipôle (type I), l'HOMO ou la LUMO (type II), ou par la LUMO du dipôle (type III). Celui-ci dépend du niveau des différentes orbitales en jeu.

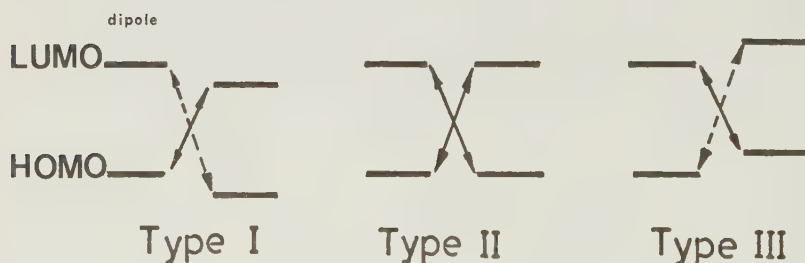
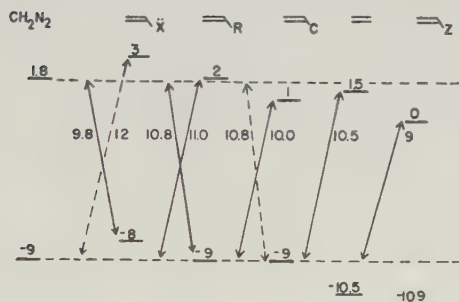


Fig. VI.8.

VI. 1.5. Les orbitales frontières et la réactivité du diazométhane

Le diazométhane réagit avec les différents dipolarophiles, à des vitesses très inégales, selon théoriquement les trois types définis par Sustmann.

La Figure VI.9. nous permet dès lors de prévoir la vitesse (187) (188) et la régiosélectivité de la cycloaddition. Cette dernière est régie par la loi de recouvrement maximum des orbitales qui favorise les extrémités ayant les plus grands coefficients terminaux (fig. VI.10.)



Energies des orbitales frontières du diazométhane et des dipolarophiles (185)

Fig. VI.9.

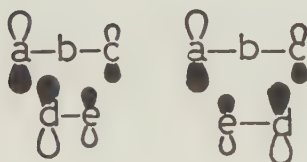


Fig. VI.10.

Comme on peut le constater (fig. VI.11.), les orbitales frontières des diazoalcane sont situées à des énergies assez élevées, ce qui favorise les cycloadditions contrôlées par l' HOMO du dipôle ; et tout groupement capable de rendre la double liaison du dipolarophile plus électrophile favorise la cycloaddition.

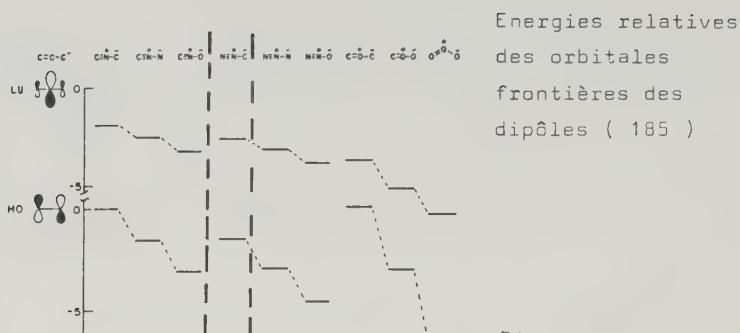


Fig. VI.11.

Le cas des dipolarophiles très riches en électrons pour lesquels la cycloaddition pourrait être contrôlée par la LUMO du dipôle a été très peu étudié. Il est nécessaire dans ce cas que l'état fondamental du dipôle soit particulièrement destabilisé pour que la vitesse de réaction soit suffisante, (pour quelques cas généraux : (189) et (185)).

VI. 1.6. Les effets orbitaux secondaires et les effets stériques

Si, depuis cinq ans, on se rapproche à grands pas d'une compréhension définitive du rôle joué par les orbitales dans le phénomène de l'orientation des cycloadditions, il est à remarquer que l'effet de l'encombrement stérique et des effets orbitaux secondaires restent inconnus parce que jusqu'à présent non quantifiables. En pratique, on ne fait appel à eux que lorsque les résultats expérimentaux ne correspondent pas à la régiosélectivité attendue théoriquement.

Les effets orbitaux secondaires consistent en des interactions secondaires entre le dipôle et l'é ou les substituants portés par la double ou la triple liaison.

Cependant pour décrire de telles interactions, il est nécessaire de s'appuyer sur un modèle d'approche des réactifs.

C'est celui de Huisgen, avec approche des réactifs situés dans deux plans parallèles, qui a été choisi pour les quelques études faites jusqu'à ce jour (190) (177) (178) (179).

Il a été démontré cependant récemment, sans ambiguïté, que la cycloaddition du diazométhane sur des dipolarophiles, substitués ou non, a lieu selon deux plans perpendiculaires (191) (192), les cinq atomes principaux se trouvant dans le même plan (fig. VI.12.)



Fig. VI.12.

On sait aujourd'hui que le mode d'addition dépend de la nature du dipôle : les dipôles appartenant au type " Propargyle-allényle ", linéaires, comme le diazométhane, s'additionnent selon le mode perpendiculaire de Leroy et Sana, tandis que ceux appartenant au type " allyle ", non linéaires, choisissent plutôt le modèle de Huisgen (yluure de carbonyle (193) ou nitroène (194)), ou réagissent selon un mode d'addition " oblique " intermédiaire (ozone (195)) .

En choisissant le bon modèle, il est sans doute possible

de calculer ces interactions secondaires directes .
 Toutefois il en existe sans doute de plus lointaines
 qu'il est pour l'instant impossible d'évaluer.
 Les résultats de Stephan et coll. pourraient être aussi
 expliqués par celles-là (175)(176)(voir plus haut :
 corrélations de hammett non linéaires): (fig. VI.13.) .

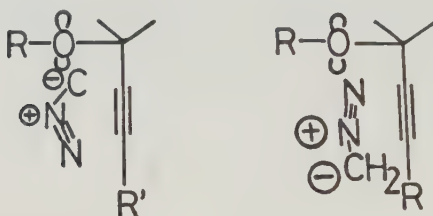


Fig. VI.13.

Le seul effet stérique qui ait été quel-
 -que peu étudié est celui dû à l'effet d'interaction di-
 -recte des substituants du dipôle et du dipolarophile (196).
 Cependant , en faisant varier la nature d'un substituant,
le niveau d'énergie des orbitales est modifié ; il n'est
 donc pas possible de mesurer le facteur stérique direct
expérimentalement.

Si l'on procède à une substitution sur le diazométhane, par
 exemple, pour augmenter l'encombrement stérique, on obser-
 -vera un changement de réactivité et une inversion pro-
 -gressive de la régiosélectivité, dues à une diminution
 de la nucléophilicité du carbone pour des raisons stéri-
 -ques et orbitales à la fois (179).

	E_{HD}	c_C	c_N
CH_2N_2	-0,4108 ua	+0,7534	-0,6414
CH_3CHN_2	-0,3843 ua	+0,6943	-0,5951
$(CH_3)_2CN_2$	-0,3316 ua	+0,6104	-0,6448

Fig. VI.14.

Les effets stériques indirects , plus lointains, ne peuvent
 être évalués que qualitativement et n'ont pas été étudiés
 jusqu'ici pour eux-mêmes .

VI. 7. Diastéréosélectivité et régiosélectivité

VI. 1.7.1. Diastéréosélectivité

Une réaction est dite sélective si, parmi un certain nombre de diastéréoisomères possibles, un seul est formé durant la réaction. Le terme de diastéréosélectivité, en C-3 sera utilisé pour décrire le phénomène observé, dû sans doute à un effet stérique, voire aussi orbitalaire, soit l'addition exclusive du dipôle sur la face exo ou si du cycle furannique portant en C-4 un cycle dioxolanne.

Ce terme ne recouvre pas ici celui de régiosélectivité qui décrit la sélectivité rencontrée dans le sens d'addition du dipôle .

VI. 1.7.2. Régiosélectivité

Elle est expliquée de façon simple grâce à la méthode des perturbations (184)(185).

Une réaction dipolaire-1,3 est dite régiosélective lorsque seul un des régioisomères possibles est formé. Une régiosélectivité plus ou moins grande peut être exprimée en degrés de sélectivité.

VI. 1.7.3. Pyrazolines à orientation " normale " ou " anormale "

Ces deux types d'orientation ont été définis pour des composés à double liaison activée, en tenant compte du fait que le centre électrophile de celle-ci se trouve en α du groupement activateur et que le centre le plus nucléophile du diazométhane est l'extrémité carbonée.

Les orientations " normale " et " anormale " sont définies ci-dessous (fig. VI.15.) :

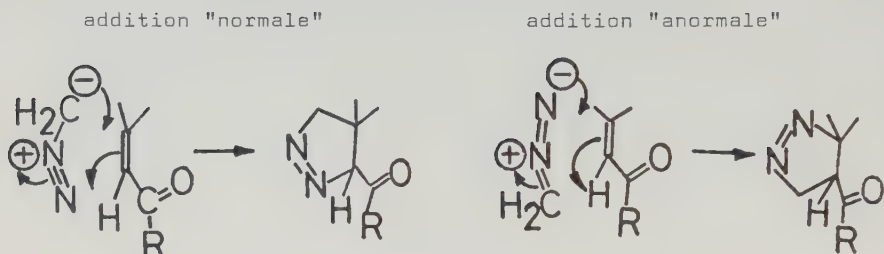


Fig. VI.15.

On peut différencier ces deux types d'orientation d'une façon plus précise et étendre ce concept à tous les types de double liaison en se basant sur le déblindage des divers carbones, déterminé par résonance magnétique nucléaire du ^{13}C , ou sur la valeur locale des coefficients au niveau des carbones concernés, calculée au moyen de la méthode des perturbations.

Dans la série de nos sucres à double liaison juxtacyclique, seuls les composés possédant un carbone C-3 plus déblindé que le C-3' en r.m.n. du carbone-13 réagissent avec le diazométhane. Dès lors une spiropyrazoline sera dite "normale" lorsque le carbone du diazométhane sera lié au carbone C-3 du sucre ramifié, et "anormale" lorsque le dipôle aura l'orientation inverse.

Posé en ces termes, le problème de la régiosélectivité peut être étudié d'une façon plus exacte; ainsi, l'orientation "anormale" ne peut être expliquée que par l'effet de l'encombrement stérique et/ou celui de facteurs orbitaux indirects. Mais cela ne signifie pas qu'une réaction qui a lieu selon une régiosélectivité "anormale" ait un mécanisme à caractère concerté moins typique : c'est le contraire qui est vrai le plus souvent.

VI. 1.8. Cycloaddition du diazométhane et calculs

ab initio

Les calculs ab initio de la réaction du diazométhane sur l'éthylène (191) et l'éthylène substitué (192) par Leroy et Sana ont permis de mieux comprendre la géométrie des réactifs et leur approche, l'évolution du système, et d'étudier l'asynchronisme du phénomène en relation avec la régiosélectivité et la nature de l'état de transition. Les résultats de cette étude confirment ceux obtenus par la méthode des perturbations en ce qui concerne en particulier la régiosélectivité.

Prenons l'exemple décrit par ces auteurs : l'addition du diazométhane sur l'acrylonitrile.

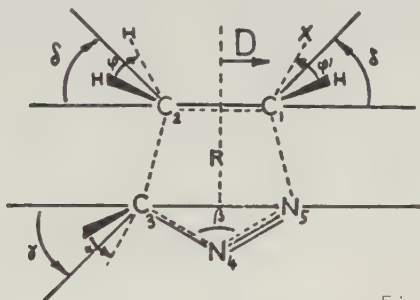


Fig. VI.16.

A l'état de transition, le groupe cyano est moins conjugué avec la double liaison que dans le dipolarophile isolé. Ceci se traduit par un allongement de la liaison $C = C$. Tandis que l'atome d'azote central du dipôle reste sur la médiatrice de la double liaison du dipolarophile lors de la cycloaddition sur l'éthylène, celui-ci se déplace sur une parallèle à cette médiatrice en présence d'un groupement activant : ce qui correspond (fig. VI.16.) à une valeur négative du paramètre D pour une cycloaddition " normale " et positive dans le cas d'une orientation " anormale " .

La modification de la longueur de la double liaison à l'état de transition est différente selon le substituant du dipolarophile; et avec D varie l'asynchronisme de la réaction.

L'étude thermodynamique démontre (fig. VI.17.) que l'addition " normale " est favorisée :

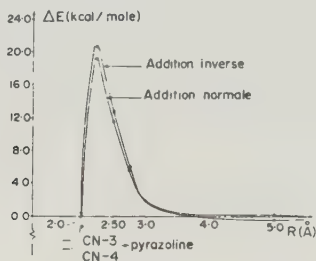


Fig. VI.17.

Cycloaddition du CH_2N_2 sur l'acrylonitrile : chemins de réaction

" Un croisement des chemins de réaction vers 3 Å^0 provient du fait qu'à grande distance, c'est la disposition inverse (sens " anormal ") des molécules qui est la plus stable, car leurs moments dipolaires ont alors le même sens ".

D'autre part, les énergies d'activation calculées confirment que le caractère activant du groupe cyano, dans l'exemple choisi, n'est plus aussi important dans le sens d'addition " anormal ", ce qui se traduit par une annulation presque totale de l'asynchronisme.

VI. 2. Résultats et discussions

=====

VI. 2.1. Introduction

La synthèse de spirosucres est intéressante à plusieurs titres. Outre l'intérêt biologique possible de certains d'entre eux ou de leurs dérivés, elle permet de tester la réactivité de ces synthons dipolarophiles encombrés, la diastéréosélectivité de la réaction et la stabilité de ces composés qui ne peuvent s'aromatiser par oxydation en gardant la structure de spirosucres.

Nous verrons par la suite que ce sont surtout des observations inattendues qui constituent l'intérêt principal de ce chapitre.

Les modèles de sucres choisis peuvent servir, de plus, de produits de départ dans la synthèse spécifique de composés hautement asymétrique et de configuration absolue connue.

VI. 2.2. Les sucres dipolarophiles utilisés

Nous les avons séparé en trois groupes afin de rendre mieux compte des résultats observés :

- a / les dipolarophiles $\underline{\underline{Z}}$ de configuration D-ribo
- b / les dipolarophiles $\underline{\underline{E}}$ de configuration D-ribo
- c / les dipolarophiles $\underline{\underline{E}}$ ou $\underline{\underline{Z}}$ de configuration D-xylo
ou D-glycéro

VI. 2.3. Les dipolarophiles $\underline{\underline{Z}}$ D-ribo et leur réaction avec le diazométhane

Les dipolarophiles de configuration $\underline{\underline{Z}}$ utilisés sont les suivants :

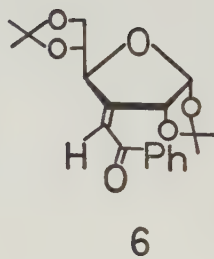
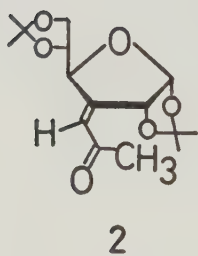
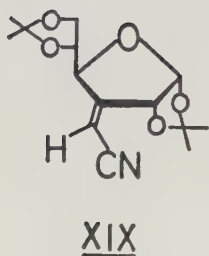
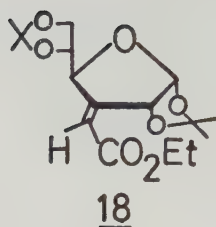
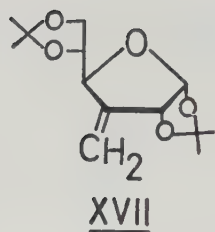


Fig. VI.18.

Résumons sous forme d'équations les résultats obtenus qui seront décrits en détails plus bas :

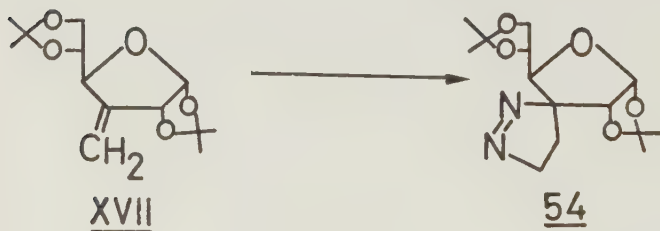


Fig. VI.19.

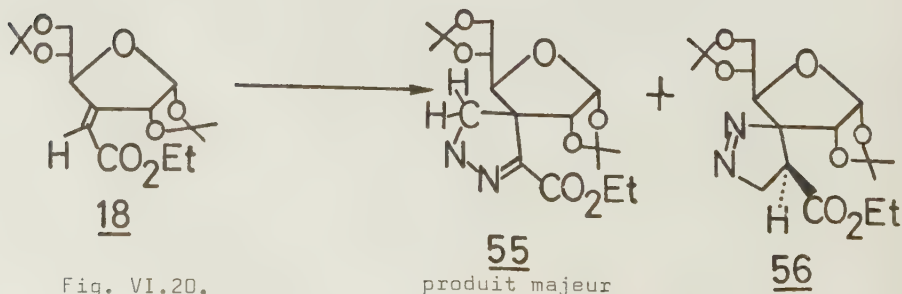


Fig. VI.20.

Aux produits de la réaction précédente, il faut ajouter un autre composé : la pyrazoline-2 "normale", épimère en C-3 de 55 (et son précurseur)

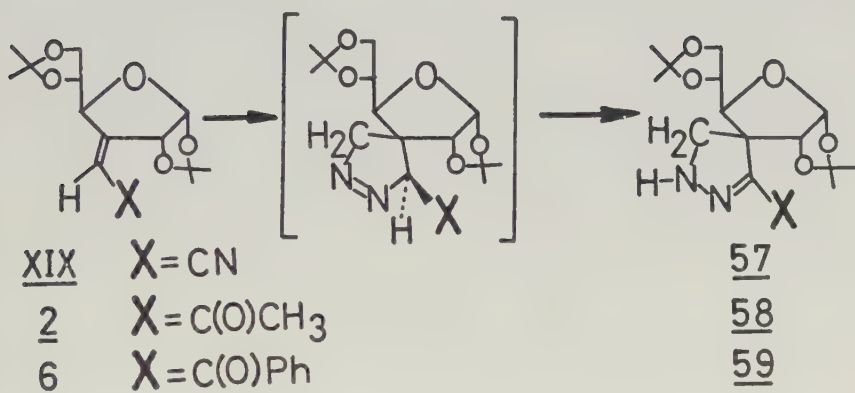
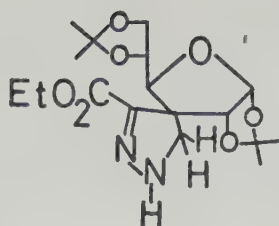


Fig. VI.21.

Rappelons les valeurs des déplacements chimiques en r.m.n. du ^{13}C des dipolarophiles concernés, au niveau des carbones C-3 et C-3' (Tableau VI.1.) :

	C-3	C-3'
	147,3	112,9
	155,5	117,8
	152,3	98,0
	152,4	124,3
	154,7	121,2

Tableau VI.1.

Bien que rapide, la réaction de XIX est plus lente que celle de XX ou de l'acrylonitrile.

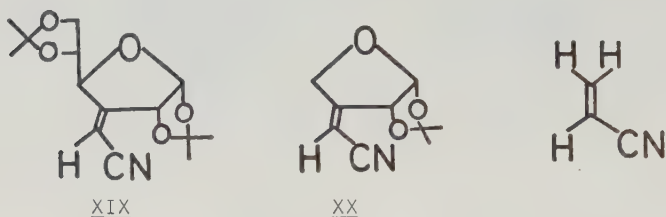


Fig. VI.22.

Cette différence de vitesse est due à ce que nous appelons le facteur stérique intrinsèque minimum, qui représente l'encombrement stérique du cycle dioxolanne fixé en C-4, dans une conformation où la gêne stérique est minimale.

a / Réaction du sucre méthylénique XVII

Dans le cas du sucre méthylénique (fig. VI.19.), l'orientation observée est exclusivement " anormale ".

La réaction sur cette oléfine très peu activée est lente, et le régioisomère formé est le résultat de la domination du facteur " stérique intrinsèque minimum " qui sélectionne l'extrémité azotée plutôt que l'autre, le moindre encombrement stérique de l'azote compensant suffisamment sa moindre nucléophilicité.

b / et c / Réactions des sucres activés (18, XIX, 2 et 6)

Pour les composés 18, XIX, 2 et 6, de configuration Z, la réaction est rapide (une à trois heures et nécessite 2 à 5 équivalents de diazométhane).

L'orientation " normale " est exclusive dans toutes les séries, sauf pour 18, où elle est cependant fortement dominante (fig. VI.20. et VI.21.).

On admet que les pyrazolines-2 " normales " obtenues sont les produits exclusifs d'une réaction de prototropie des

des pyrazolines-1 " normales " .

Pour toutes les réactions d'isomères $\underline{Z}$, un spiro sucre non isolable peut être mis en évidence par r.m.n. et paraît assez stable en solution étherée ou chloroformique. Ce produit semble particulièrement vulnérable en présence de diazométhane ; le rendement de la réaction en produits isolables dépend de la quantité de diazométhane et du temps de réaction qui doivent être minimalisés; (cette remarque étant particulièrement importante pour la réaction de l'isomère 18 qui doit être arrêtée à temps).

Dans toutes les séries étudiées ici, l'intermédiaire non isolable observé en spectroscopie de r.m.n. possède un proton caractéristique assez déblindé très faiblement couplé avec un proton voisin. De plus, en milieu protique et en présence d'un catalyseur acide, silice par exemple, il se transforme quantitativement en pyrazoline-2 " normale " conjuguée.

Afin de pouvoir attribuer la structure de spiropyrazoline-1 " normale " A au produit non isolé, il est nécessaire d'exclure deux autres structures compatibles avec la caractéristique de r.m.n. décrite ci-dessous .

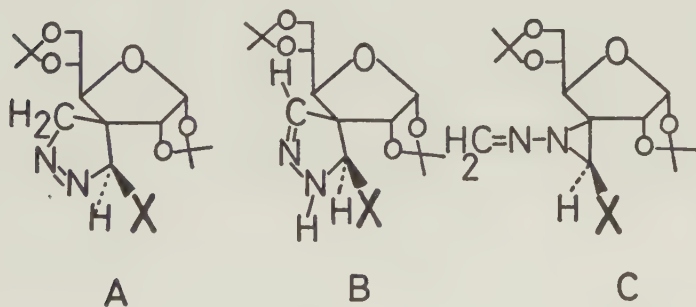


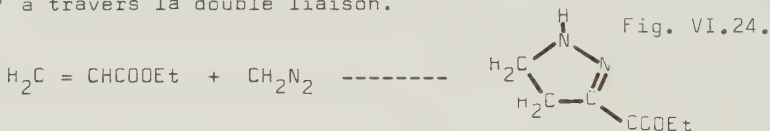
Fig. VI.23.

Le composé de structure B est une autre pyrazoline-2 : le fin doublet pourrait être attribué au proton éthylénique en C-3', couplé avec le proton de l'azote. Ce proton devrait être cependant plus blindé étant donné

l'existence d'un effet mésomère puissant de l'azote en 1'. De plus, une transformation de B en pyrazoline-2 " normale " 55, 57, 58 ou 59 est peu vraisemblable en solution presque neutre.

Pour la structure C, le proton en question pourrait être le H-3' et le fin couplage, celui de ce proton avec le H-4. Ce type de structure a été envisagé par Huisgen (172), et ces produits synthétisés par une autre voie se sont montrés stables à température ambiante, ce qui n'était pas le cas de l'intermédiaire de la réaction étudiée par Huisgen. La cycloaddition-1,1 n'est donc pas concurrente de celle que nous étudions ici.

C'est alors la structure A qui est la plus logique et la plus vraisemblable : le proton concerné (H-3') est déblindé par effet inductif par le groupement X et par effet anisotropique de la double liaison N = N ; la constante de couplage correspond à l'interaction avec un des protons H-5' à travers la double liaison.



Sur notre sucre, ce synthon conduit dans le cas d'un isomère 2, à côté de cette pyrazoline-2 " normale " correspondante, à la formation d'une pyrazoline-1 " anormale " (produit mineur).

Vis-à-vis de la molécule 18, les extrémités du dipôle entrent toutes deux en compétition lors d'une réaction rapide.

Bien que les valeurs intéressantes de r.m.n. (^{13}C) de 18 soient du même ordre de grandeur que celles de XIX, 2 et 6, une petite différence des coefficients orbitaux pourrait expliquer ce résultat.

Isolée, la spiropyrazoline-1 " anormale " 56 ne réagit pas avec un excès de diazométhane : sa formation est irréversible, comme l'est aussi celle des pyrazolines-2 " normales " après prototropie.

VI. 2.4. La réaction des isomères $\underline{Z}$ et le problème de la
diastéréosélectivité (addition $\underline{\underline{exo}}$ et $\underline{\underline{endo}}$)

Nous n'avons jusqu'à présent parlé que des pyrazolines formées par attaque du diazométhane sur la double liaison par la face $\underline{\underline{exo}}$ ou $\underline{\underline{si}}$ du cycle furannique. La présence d'une autre spiropyrazoline dans le mélange réactionnel de 18 avec le diazométhane (jusqu'à 30 % selon la quantité de diazométhane et le temps de réaction) a aussi été remarquée par Rosenthal et coll. (197) (198).

Ces auteurs ont publié leurs résultats d'une réaction du diazométhane (sans tenir compte de la publication de nos comptes rendus préliminaires (199) (200))...

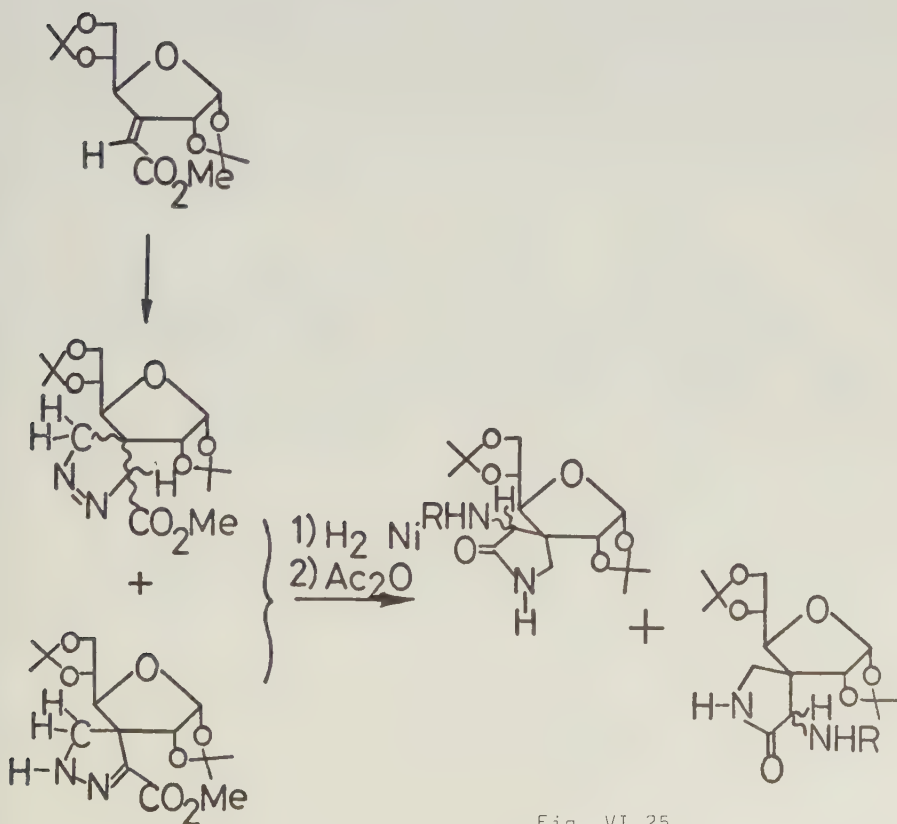


Fig. VI.25.

... avec un dérivé (méthoxycarbonyl)méthylénique Z ,
apparenté à 18 . Du mélange réactionnel, ils n'isolent que
la pyrazoline-2 (addition exo), et les propriétés de ce
produit sont en accord avec celles du composé 55, à l'except-
-tion de la valeur de l' ϵ en spectroscopie u.v. , beaucoup
trop faible pour une pyrazoline conjuguée (ϵ 1050 au lieu
d'environ 7800) .

De plus, la pyrazoline " anormale " n'est ni décrite ni
même observée.

Le milieu réactionnel réduit au nickel de Raney montre la
présence de quatre isomères ayant subi un réarrangement d'un
nouveau type : des 3-acétamido-2pyrrolidones. Et une analyse
par diffraction de rayons X de deux de ceux-ci confirme
l'existence de deux isomères en C-3.

L'explication de Rosenthal et coll. concernant le mécanisme
de réaction de la cycloaddition nécessite le rejet en bloc
de tout l'acquit théorique concernant les réactions dipo-
-laire-1,3 . L'intermédiaire devrait être formé par une
sorte d'attaque électrophile en C-3', suivie d'une rotation :
(fig. VI.26.)

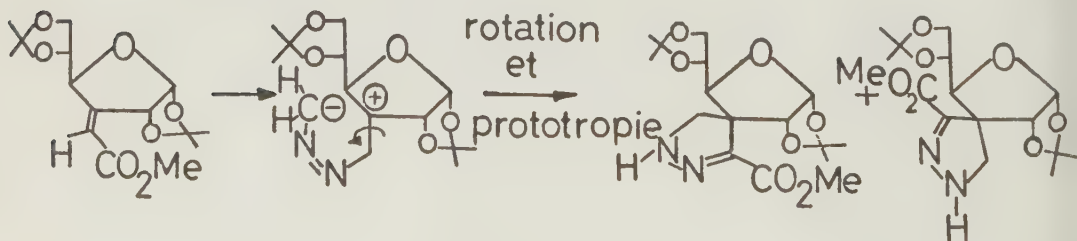


Fig. VI.26.

Ce mécanisme ionique particulier est aujourd'hui absolument
insoutenable, si l'on ne se référait même qu'aux études
cinétiques.

Nous lui préférons celui mettant en jeu une certaine
réversibilité dans la formation des pyrazolines-1 " norma-
-les " selon un mécanisme concerté de

... c y c l o a d d i t i o n - r é v e r s i o n
(fig. VI.27.) .

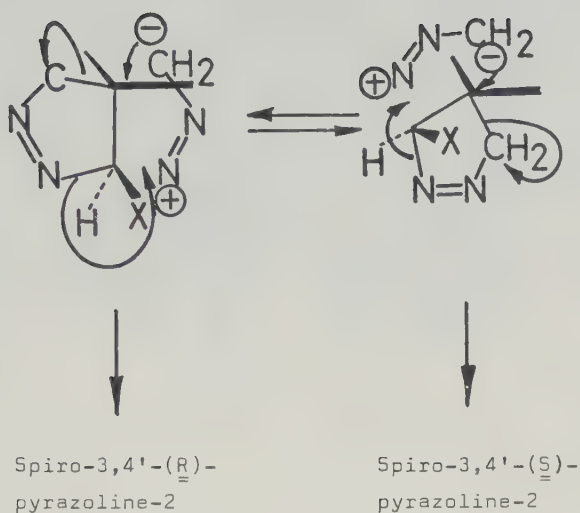


Fig. VI.27.

En présence d'un petit excès de diazométhane, l'ester con-
-jugué 18 est transformé en quatre produits distincts.
Le spectre de r.m.n. du résidu brut (fig. VI.28.) montre,
outre la présence des pyrazolines isolées 55 et 56 , celle
de deux autres composés auxquels nous avons attribué la
structure de pyrazoline-1 " normale ", stéréoisomères en
C-3 .

Tout semble se passer pour ces deux dernières comme si
l'une de configuration (R) en C-3, subissait facilement
une prototropie qui la transforme irréversiblement en 55,
tandis que l'autre, de configuration (S) avait plus de
difficulté à se transformer en pyrazoline-2 .

Mélange réactionnel brut de 18

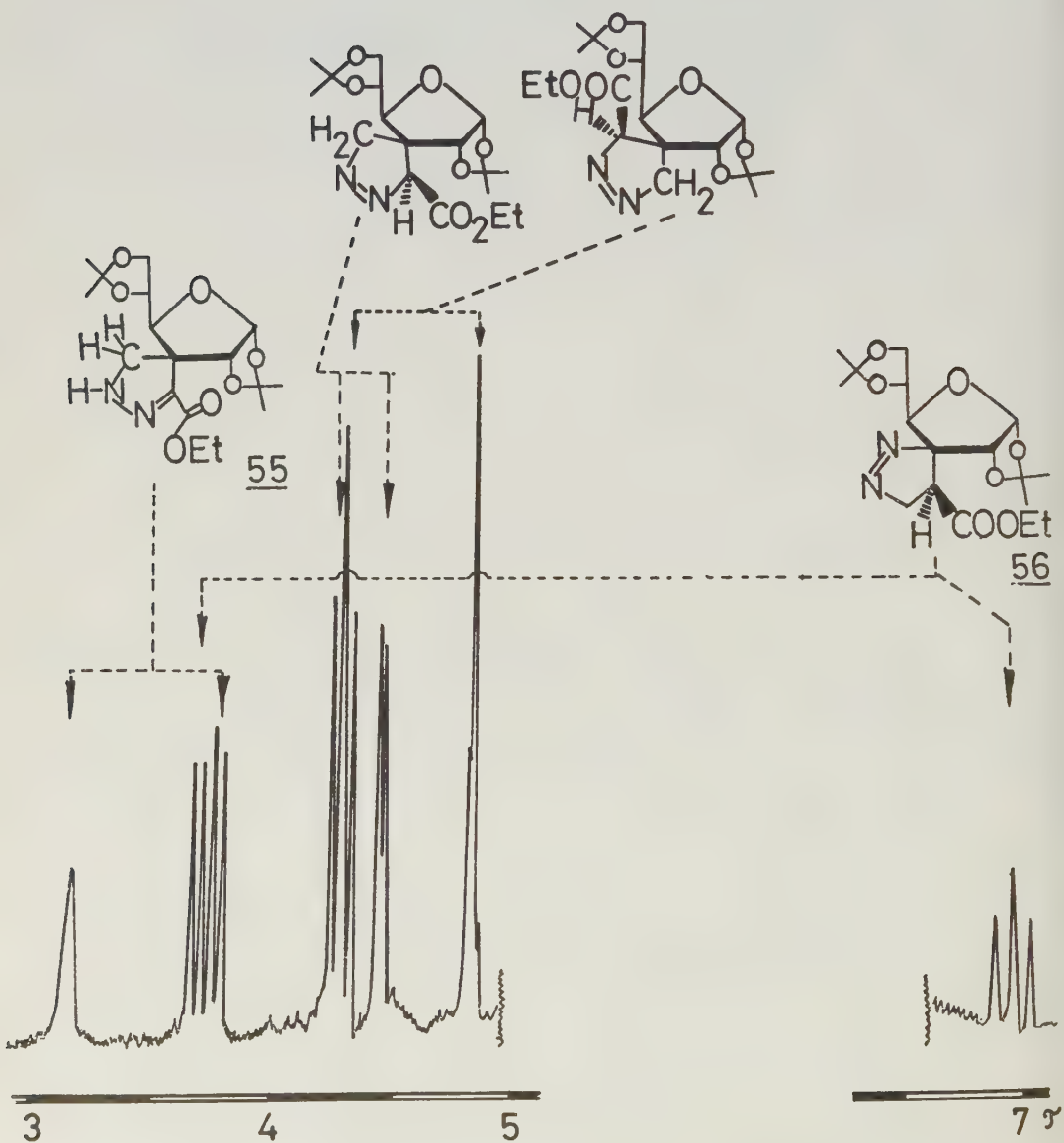


Fig. VI.28.

VI. 2.5. Les dipolarophiles E D-ribo et leur réaction
avec le diazométhane

Nous avons utilisé les dipolarophiles suivants :

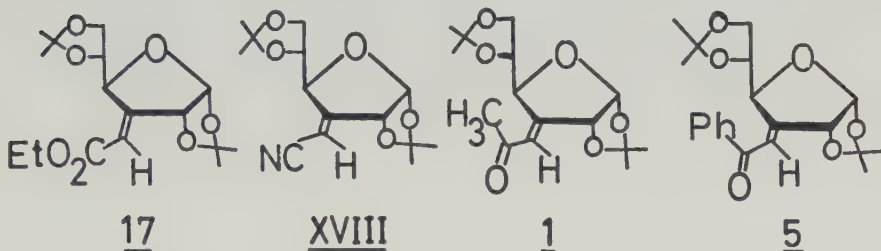


Fig. VI.29.

Voici les résultats obtenus avec ces derniers, que l'on peut résumer sous la forme de trois équations (fig. VI.30. à VI.32.) :

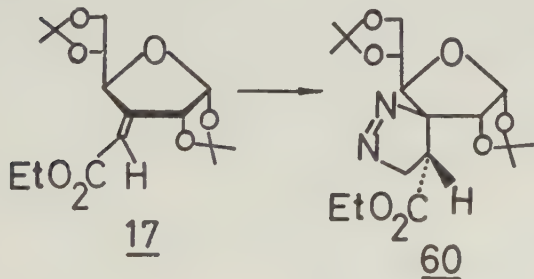
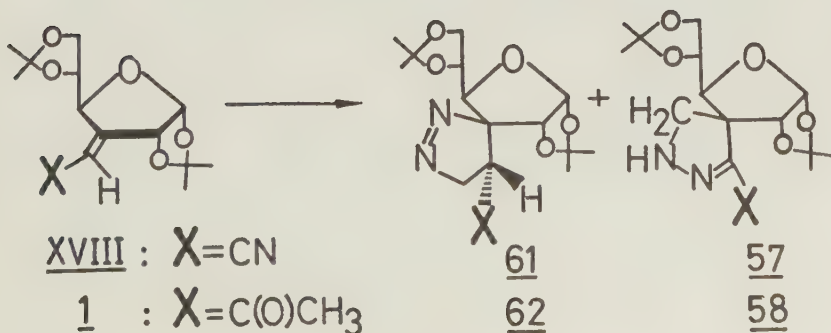


Fig. VI.30.



produit majeur Fig. VI. 31

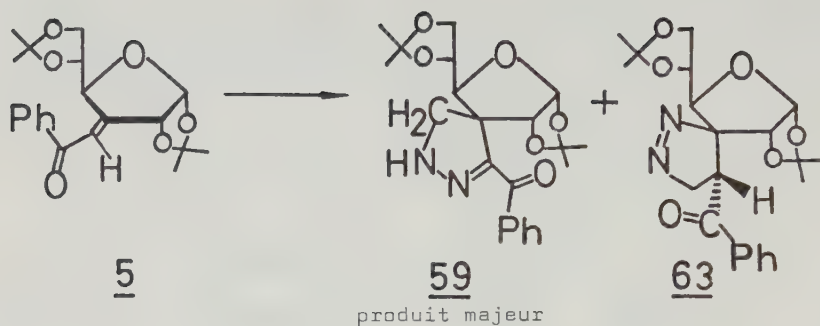


Fig. VI.32.

Les valeurs en r.m.n. du ^{13}C au niveau des carbones C-3 et C-3' sont presque identiques à celles des isomères $\underline{Z}$:

	C-3	C-3'
	157,8	118,1
	163,3	97,4
	156,0	123,5
	157,5	121,2

Tableau VI.2.

La première remarque que l'on peut faire est celle-ci : si la durée de réaction dans la série $\underline{Z}$ est de l'ordre de quelques heures, celle des isomères $\underline{E}$ s'exprime en jours. Cette différence énorme de vitesse ne peut être expliquée par une modification importante du système conjugué, les

spectres de carbone-13 de chaque couple d'isomères démontrant une similitude rassurante.

De plus, on constate dans tous les cas, sauf un, une régiosélectivité " anormale " dominante .

C'est le premier exemple dans le domaine des cycloadditions dipolaires-1,3 , où une différence de configuration au niveau du dipolarophile détermine une régiosélectivité différente. Celle-ci n'est cependant pas absolue : une certaine quantité de pyrazoline-2 " normale " est obtenue, le rapport $\Delta 1$ "anormale" / $\Delta 2$ "normale" variant selon la nature du substituant.

Si l'on observe la cinétique de la réaction et le produit brut final, on peut dire que la vitesse de réaction ne dépend pas du sens d'addition du dipôle ou de la nature des pyrazolines formées : la pyrazoline-2 " normale ", qui se forme très rapidement à partir d'un isomère de configuration $\underline{Z}$ en présence seulement d'un très léger excès de diazométhane, est obtenue très difficilement avec 60 équivalents de ce dipôle en solution étherée et pendant 5 à 7 jours à température ambiante, la réaction étant très lente et, de plus incomplète.

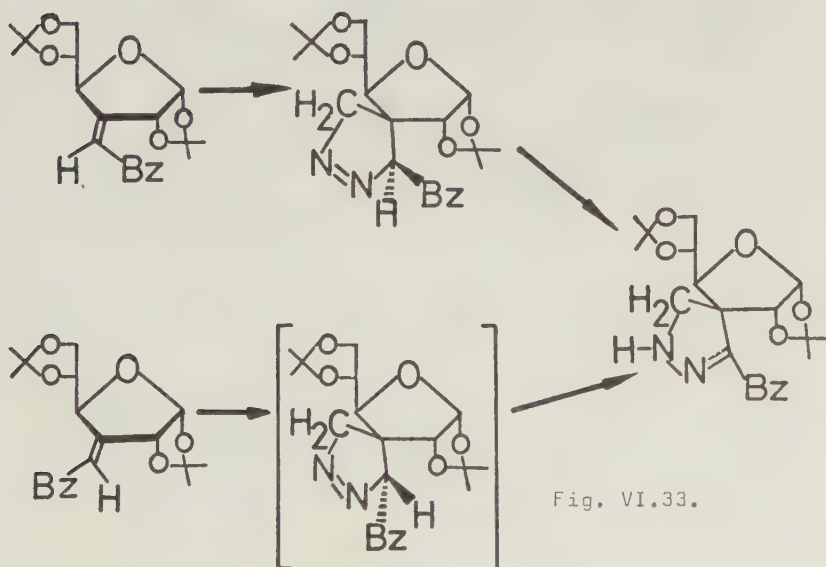


Fig. VI.33.

Si, comme l'indique la Figure VI.33. , il est possible, pour la première réaction, d'apercevoir par r.m.n. une pyrazoline-1 " normale ", la seconde réaction ne permet d'observer la moindre trace de l'intermédiaire correspondant, qui se forme sans doute, mais qui, pour des raisons stériques, n'est pas suffisamment stable. Les temps de réaction et quantités de diazométhane nécessaires sont cependant trop différents pour que l'on puisse donner plus de poids à cette observation.

VI. 2.6. Les dipolarophiles $\underline{\underline{E}}$ et $\underline{\underline{Z}}$ D-xylo et D-glycéro et leur réaction avec le diazométhane

Deux dipolarophiles D-xylo ont été utilisés ; des résultats identiques sont obtenus en ce qui concerne la régiosélectivité avec les isomères $\underline{\underline{E}}$ et $\underline{\underline{Z}}$ (X = CN) dans la série D-glycéro :

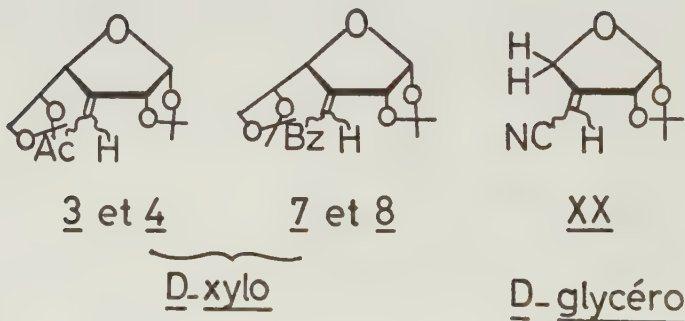


Fig. VI.34.

Les réactions de $\underline{\underline{3}}$ ou $\underline{\underline{4}}$ et $\underline{\underline{7}}$ ou $\underline{\underline{8}}$ sont régiospécifiques : seule la pyrazoline-2 " normale " correspondante est obtenue.

Effectuant la même réaction sur chaque isomère D-glycéro , J. Tronchet obtient dans les deux cas un mélange des deux pyrazolines-2 " normales ", isomères $\underline{\underline{R}}$ et $\underline{\underline{S}}$ en C-3 .

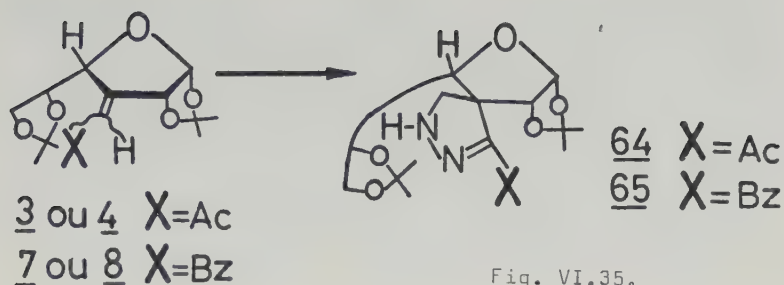


Fig. VI.35.

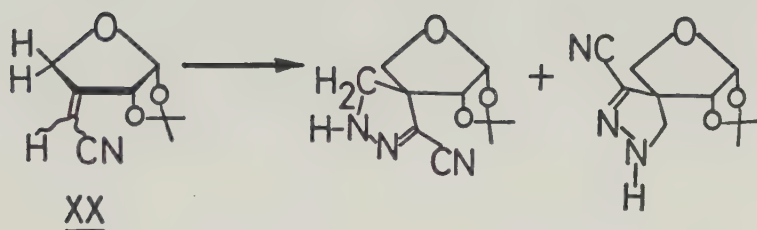


Fig. VI.36.

VI. 2.7. La constante de couplage $J_{4,5}$ et la conformation
des dipolarophiles en relation avec la
réactivité et la régiosélectivité

Il n'est pas nécessaire d'être très perspicace pour constater que le substituant dioxolanne fixé en C-4 est un des éléments intervenant dans le phénomène de régiosélectivité différenciée observé. Lorsque le substituant en C-4 est un groupement peu volumineux, un proton par exemple, voire même un volume non négligeable ayant une configuration en C-4 ou une conformation autour de C-4;C-5 à encombrement minimum, l'orientation dite " normale ", principalement, est observée : c'est le cas, respectivement, des spirosucres obtenus à partir des composés D-glycéro XX, D-xylo 3, 4, 7 et 8, ainsi que les isomères Z D-ribo 18, XIX, 2 et 6.

Voyons plus en détail le dernier cas, concernant les isomères de configuration $\underline{\underline{E}}$ et $\underline{\underline{Z}}$ de la série D-ribo.

Bien qu'un certain nombre de travaux aient été faits dans cette série concernant les additions nucléophiles du type de Michael, il n'a jamais été décrit avant notre travail de différence de réactivité entre les isomères $\underline{\underline{E}}$ et $\underline{\underline{Z}}$.

Par la suite, Rosenthal a constaté (197) que l'isomère $\underline{\underline{E}}$ de son dérivé " juxtacyclique " ($X = \text{COOMe}$) ne réagissait pas dans les conditions expérimentales choisies (faible excès de diazométhane), et expliquait cette différence de réactivité de la manière suivante : l'isomère $\underline{\underline{E}}$ doit être plus stable que l'isomère $\underline{\underline{Z}}$, ce dernier étant destabilisé par l'encombrement stérique dû à l'isopropylidène fixé en C-1, C-2.

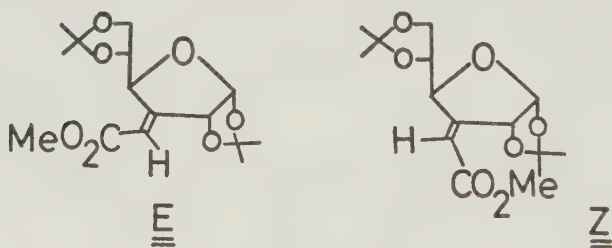


Fig. VI.37.

A notre avis, l'encombrement stérique paraît plus grand pour l'isomère $\underline{\underline{E}}$ que pour $\underline{\underline{Z}}$, le carbonyle du dipolarophile ayant la possibilité de minimaliser l'interaction stérique tout en ayant un recouvrement orbitalaire à travers l'espace favorable (conformation s-cis).

La raison doit plutôt être recherchée au niveau de la liaison C-4, C-5 : alors que les isomères $\underline{\underline{Z}}$ ont une grande constante de couplage $J_{4,5}$ (supérieure à 6,5 Hz), cette dernière est petite (2,5 à 2,8 Hz) dans les isomères de configuration $\underline{\underline{E}}$;

dans le premier cas (isomères Z), le cycle dioxolanne se situe à l'extérieur de l'aire supérieure du cycle furannique, et l'encombrement stérique correspond à ce que nous avons appelé " l'encombrement stérique intrinsèque minimum " ; dans le second cas (isomère E), le cycle dioxolanne occulte partiellement cette face exo ou si, empêchant toute approche rapide d'un nucléophile qui occupe un certain volume .

Le changement de régiosélectivité est expliqué par le fait, comme nous l'avons déjà dit, que, bien que plus nucléophile, l'extrémité carbonée du diazométhane a une exigence stérique plus grande que l'extrémité azotée.

Ce phénomène de " relais conformationnel " où une différence de configuration de l'alcène induit une différence de conformation s'exprime à la fois, comme nous venons de le voir, en termes de réactivité et de régiosélectivité .

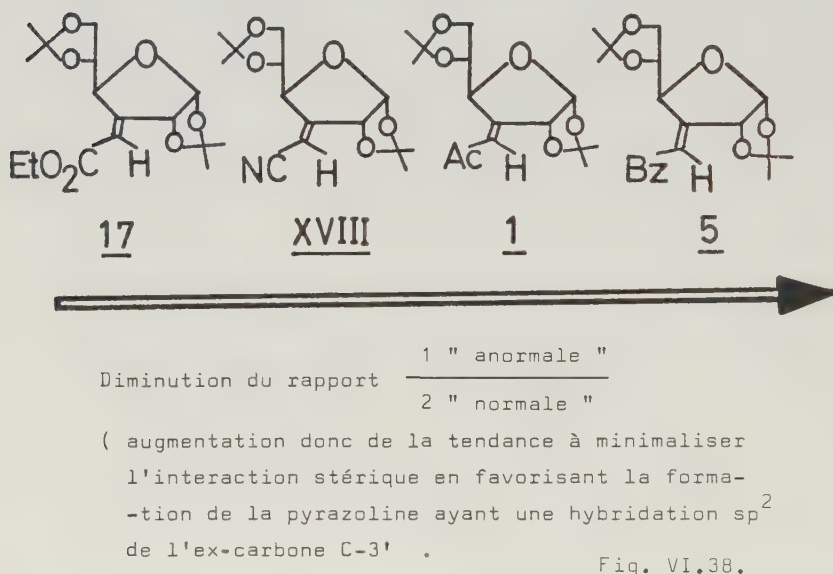
VI. 2.8. La réaction des isomères D-ribo de configuration E et le contrôle stérique par le substituant

Comme nous l'avons déjà dit, on constate une diminution du pourcentage de pyrazoline-1 " anormale " lorsque l'on passe successivement des dipolarophiles 17 à XVIII , XVIII à 1 et 1 à 5 , (fig. VI.38.) .

On peut remarquer que l'activation de la double liaison augmente assez peu de 17 à 5 , et l'encombrement stérique de la face exo est à peu près identique pour tous les isomères E .

Il n'est dès lors pas exclu qu'il existe une sorte de contrôle stérique au niveau du complexe activé de chaque régioisomère (qui se forme réversiblement), qui sélectionne les produits finals.

Il est cependant à exclure qu'il y ait une véritable réversibilité des pyrazolines-1 " anormales " encombrées : seules, en présence ou en absence de diazométhane, elles ne se transforment pas. Certaines, les plus encombrées (en particulier 63), ne sont pas très stables cependant à température ambiante en solution. Une influence orbitalaire secondaire du carbonyle n'est pas exclue : elle est toutefois impossible à démontrer.



VI. 2.9. Synthèse du spirosucre 54 dideutéérié en C-5'

Le diazométhane dideutéérié est facile à préparer (201). Quelques échanges à l'eau lourde en présence de NaOD permettent une incorporation supérieure à 99 % de deutérium. La synthèse de composés marqués au moyen de ce réactif est peu coûteuse et d'un grand intérêt. Nous avons synthétisé le composé 54 marqué en C-5', (fig. VI.39.) .

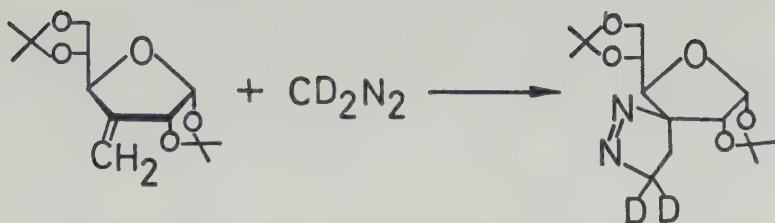


Fig. VI.39.

Les spectres de r.m.n. du proton et du ^{13}C montrent l'absence de proton en C-5' : on observe, aussi, dans le premier une grande simplification des couplages au niveau des protons en C-4' et dans le second la très faible intensité du signal de C-5' due à l'absence d'effet Overhauser nucléaire.

VI. 2.10. Quelques spectres de carbone-13 de spiro-pyrazolines

Nous avons choisi cinq spectres de carbone-13 caractéristiques de ces spiro-pyrazolines (fig. VI.40.) :

- deux pyrazolines-1 " anormales ", 54 et 56, pour lesquelles le signal correspondant au carbone spirannique est compris entre 100 et 105 ppm.
- trois pyrazolines-2 " normales " de configuration D-ribo , 58 et 59, et D-xylo , 65 , : leur carbone spirannique est situé entre 60 et 63 ppm.

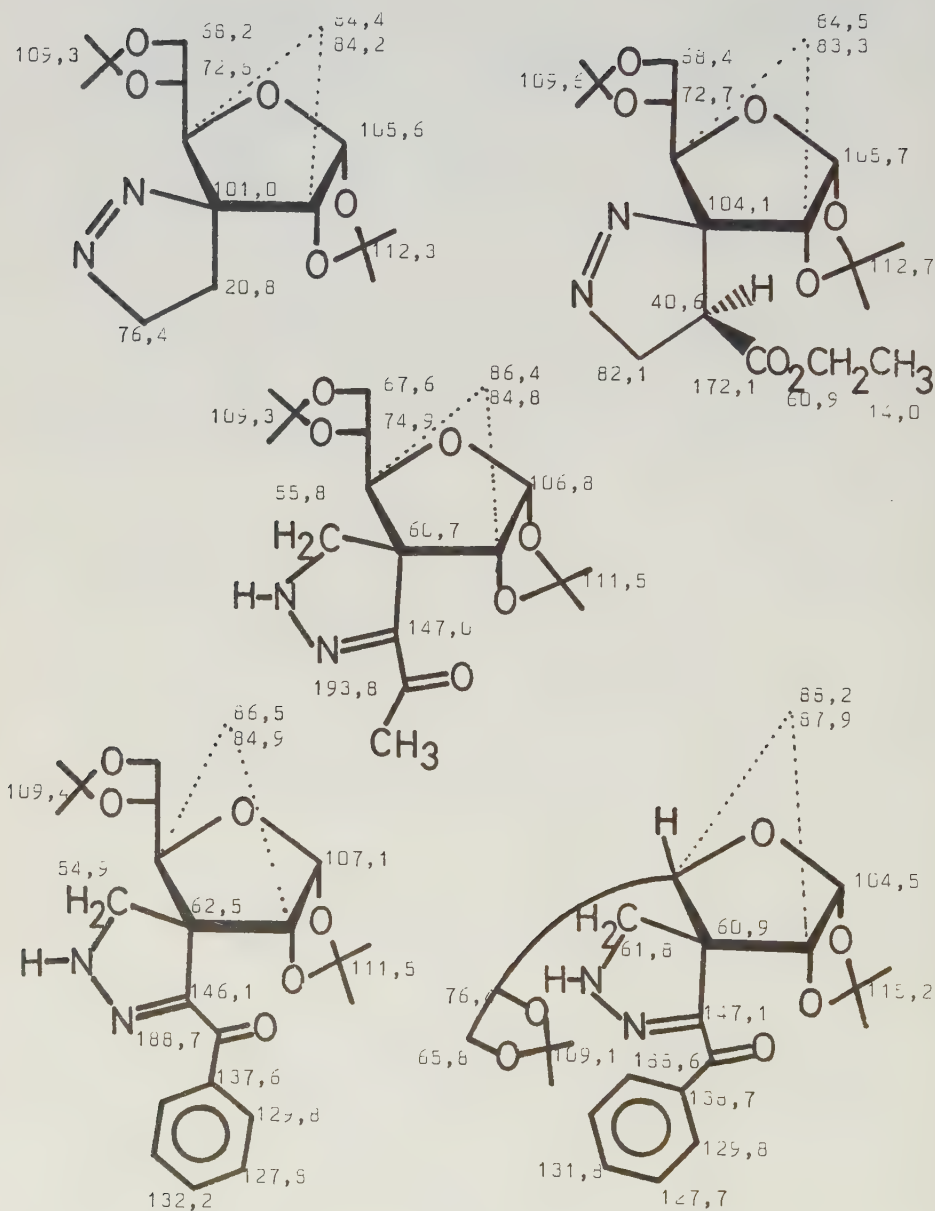


Fig. VI.40.

VI. 3. Décomposition photochimique d'une pyrazoline =====

VI. 3.1. Généralités

La cycloélimination thermique ou photochimique d'une molécule d'azote a été l'objet d'une monographie récente (202). De nombreuses études stéréochimiques ont permis de mieux comprendre les mécanismes de ces réactions (réf. 203 à 213).

En général, on constate que le cyclopropane obtenu montre une rétention de configuration par rapport à la pyrazoline lorsqu'il est produit photochimiquement et, principalement, une inversion de configuration lors des réactions thermiques.

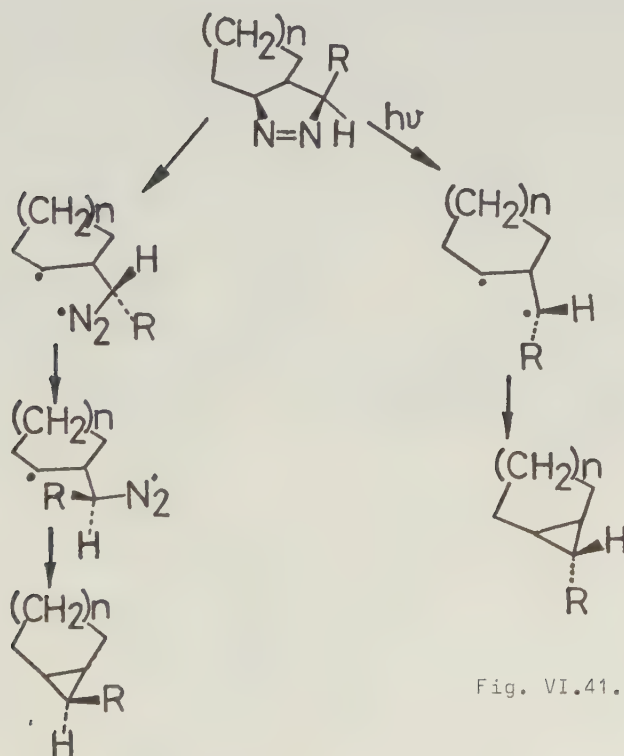


Fig. VI.41.

Les photodécompositions non photosensibilisées de pyrazo-
-lines forment à côté du cyclopropane des oléfines.
Photosensibilisée, la réaction conduit exclusivement au
cyclopropane qui provient d'un diradical triplet favorisé
par l'état triplet du photosensibilisateur.

VI. 3.2. Synthèse du spirocyclopropane

La réaction a été faite sur le spiro sucre 54 .
Faite en l'absence de photosensibilisateur, la réaction
permet d'isoler après chromatographie le spirocyclopropane
attendu et environ 15 % d'une oléfine qui n'est autre que
XVII, alors que le plus souvent les oléfines formées por-
-tent le carbone du diazométhane. On est en présence ici
d'une rétro-cycloaddition photochimique de la pyrazoline
en oléfine et diazométhane (212).

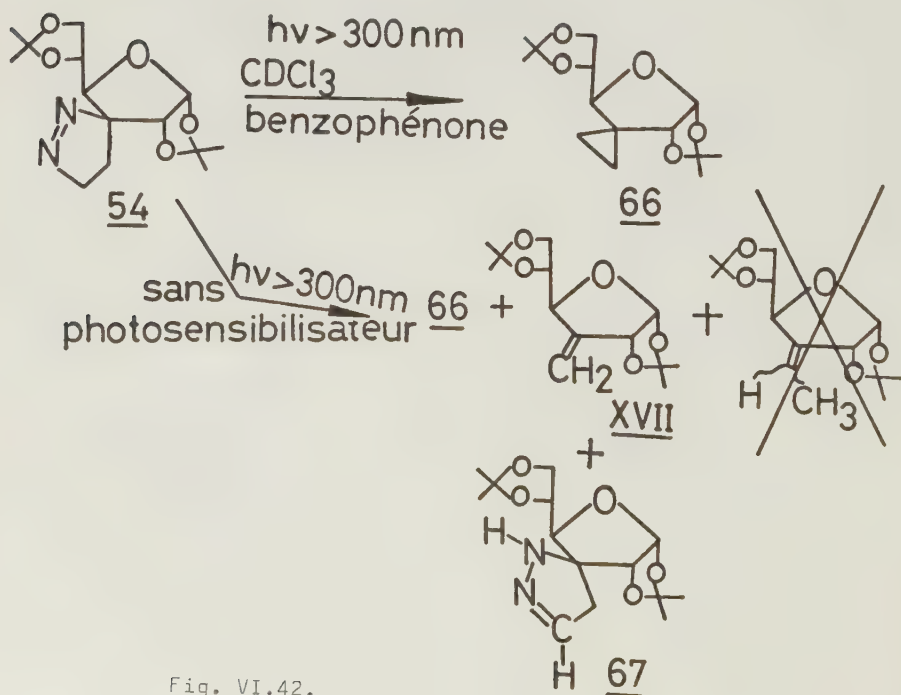


Fig. VI.42.

En absence de photosensibilisateur, on note aussi souvent la présence d'une pyrazoline-2 dans le mélange réactionnel, en quantité variable selon les conditions expérimentales, un composé peu soluble dans les solvants apolaires, provenant de l'isomérisation de 54 : le spiro sucre 67 qui est décrit au paragraphe suivant.

En présence de benzophénone, seul le cyclopropane est formé; c'est cette méthode qui sera décrite plus bas.

VI. 4. Synthèse du composé 67 par isomérisation de 54
 =====
 en milieu acide
 =====

Une réaction quantitative d'isomérisation de la pyrazoline-1 54 en pyrazoline-2 est possible en présence d'une trace d'acide. Non conjuguée, la pyrazoline 67 ne montre pas une très grande stabilité en solution à température ambiante.

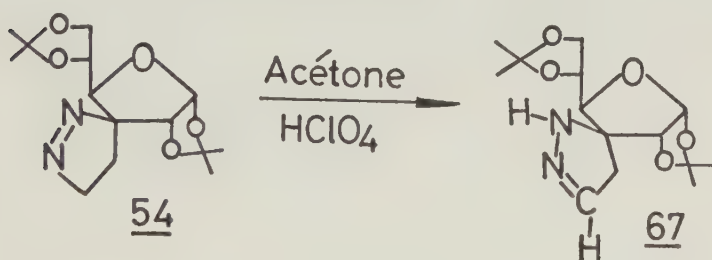


Fig. VI.43.

Le composé 67 a aussi été identifié par r.m.n. comme étant le produit principal de cyclisation de l'hydrazone conjuguée obtenue à partir de l'aldéhyde conjugué 10. Compte tenu de la fragilité de 67 et de la difficulté d'obtenir le produit de départ 10 à l'état pur, cette technique ne peut pas être considérée comme une méthode synthétique valable, (fig. VI.44.) .

PARTIE EXPERIMENTALE

(35)-(3-Désoxy-1,2:5,6-di-O-isopropylidène- α -D-ribo-
hexofuranose)-3-spiro-3'-(1'-pyrazoline) (54)

Une solution de XVII (1,39 g ; 5,42 mmoles) (3) dans 10 ml d'éther est ajoutée à une solution étherée de diazométhane (325 ml ; 325 mmoles). On laisse une semaine à température ambiante sans agitation, puis fait passer un courant d'air. Une chromatographie sur colonne fournit 1,205 g (4,04 mmoles) de 54 .

Rendement : 74,5 %

On récupère encore environ 50 mg d'un mélange de deux produits plus polaires dont l'un pourrait être l'autre 1-pyrazoline à orientation "normale" .

F : 27 - 28° / α_D^{23} 54° (c 0,7 chloroforme)
 ccm : Rf 0,55 (solvant 1)

uv : $\lambda_{\max}^{\text{EtOH}}$ 327 (350)

ir : $\nu_{\max}^{\text{film}}$ 1551 (N=N), 1382 et 1371 cm^{-1} (CMe₂)

rmn (¹H) : τ 3,76 (d, 1p, J_{1,2} 3,8 Hz, H-1); 5,43 (m, 2p, J_{4'a,5'b} 8,7 Hz, J_{4'b,5'a} 8,6 Hz, J_{4'a,5'a} 7,5 Hz, J_{4'b,5'b} 6,7 Hz, H₂C-5); 5,76 (d, 1p, H-2); 5,80-6,2 (m, 4p, J_{4,5} 7,5 Hz, H-4, H-5, H₂C-6); 8,18 (m, 2p, J_{4'a,4'b} 13,5 Hz, H₂C-4'); 8,43 , 8,53 et 8,77 (3s, 3, 6 et 3p, CMe₂) .

sm : 101 (100), 43 (80), 111 (49), 169 (37), 83 (25), 59 (22), 283 (20) (M⁺ - Me⁺), 73 (19), 223 (8), 72 (8).

anal. (C₁₄H₂₂O₅N₂ ; 298,34)

calculé : C 56,36 H 7,43 N 9,39

trouvé : 56,32 7,58 9,34

(3R)-(3-Désoxy-1,2:5,6-di-O-isopropylidène- α -D-ribo-
hexofuranose)-3-spiro-4'-(3'-éthoxycarbonyl-2'-pyrazoli-
-ne) (55)

A une solution de 18 (0,550 g ; 1,68 mmole) dans 10 ml

d'éther ajouter une solution étherée de diazométhane (17 ml ; 17 mmoles). Laisser à température ambiante pendant 3 heures, puis faire passer un courant d'air et évaporer le solvant. Une chromatographie sur couche mince bien activée permet d'isoler le composé 56 (0,072 g) (20%) et une fraction impure qui, rechromatographiée sur colonne, fournit 55 (0,287 g) (80%), un produit peu stable en solution (CHCl₃).

Rendement global : 58 % .

Sirop α_D^{26} 115° (c 0,9 chloroforme)
ccm : Rf 0,30 (solvant 1)

uv : $\lambda_{\max}^{\text{EtOH}}$ 298 (7800)

ir : $\nu_{\max}^{\text{CHCl}_3}$ 3425 (NH), 1700 (CO), 1520 (C=N), 1383 et 1377 cm⁻¹ (CMe₂)

rmn (¹H) : τ 3,83 (d, 1p, J_{1,2} 3,7 Hz, H-1); 4,37 (s él., 1p, NH); 5,32 (d, 1p, H-2); 5,71 (q, 2p, J 7,2 Hz, CH₂ de Et); 5,78-6,32 (m, 6p, H-4, H-5, H₂C-6 et H₂C-5'); 8,49 , 8,61 , 8,66 et 8,72 (4s, 4x3p, CMe₂); 8,66 (t, 3p, CH₃ de Et) .

sm : 136 (100), 43 (39), 182 (23), 137 (15), 100 (15), 108 (15), 101 (14), 59 (13), 181 (11), 355 (10)
(M⁺ - Me⁺) ... 370 (4) (M⁺) .

anal. (C₁₇H₂₆O₇N₂ ; 370,41)
calculé : C 55,13 H 7,08 N 7,56
trouvé : 55,12 7,14 7,41

(3S,4'S)-(3-Désoxy-1,2:5,6-di-O-isopropylidène- α -D-ribo-
hexofuranose)-3-spiro-3'-(4'-éthoxycarbonyl-1'-pyrazo-
-line) (56)

Préparé comme décrit ci-dessus .

F : 80,5-81,5° α_D^{24} 143° (c 0,8 chloroforme)
ccm : Rf 0,63 (solvant 1)

uv : $\lambda_{\max}^{\text{EtOH}}$ 324 (300)

ir : $\nu_{\max}^{\text{film}}$ 1735 (CO), 1562 (N=N), 1383 et 1373 cm⁻¹ (CMe₂)

rmn (^1H) : τ 3,78 (d, 1p, $J_{1,2}$ 3,5 Hz, H-1); 5,17 et 5,23 (m, 2p, $\text{H}_2\text{C}-5'$); 5,38 (d, 1p, H-2); 5,80 (d, 1p, $J_{4,5}$ 9 Hz, H-4); 5,90 (q, 2p, J 7,1 Hz, CH_2 de Et); 5,98 (dd, 1p, $J_{5,6a}$ 4 à 5 Hz, $J_{6a,6b}$ 8,2 Hz, H-6a); 6,18 (dd, 1p, $J_{5,6b}$ 6,0 à 6,75 Hz, H-6b); 6,29 (m, 1p, H-5); 7,03 (dd, 1p, $J_{4',5',a}$ 6 Hz, $J_{4',5',b}$ 7 Hz, H-4'); 8,75 (t, 3p, CH_3 de Et); 8,46 , 8,62 , 8,68 et 8,78 (4s, 4x3p, CMe_2) .

sm : 101 (100), 83 (30), 183 (25), 241 (23), 85 (20), 43 (18), 355 (13) ($\text{M}^+ - \text{Me}^+$), 184 (8), 297 (8), 155 (8) .

anal. ($\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{O}_7\text{N}_2$; 370,41)

calculé :	C	55,13	H	7,08	N	7,56
trouvé :		55,32		6,96		7,58

(3R)-(3-Désoxy-1,2:5,6-di-O-isopropylidène- α -D-ribo-
hexofuranose)-3-spiro-4'-(3'-cyano-2'-pyrazoline) (57)

A une solution de XIX (0,123 g ; 0,43 mmole) (3) dans 5 ml d'éther ajouter une solution étherée de diazométhane (4 ml ; 4 mmoles) et laisser la réaction à température ambiante pendant 3 heures, puis faire passer un courant d'air et évaporer le solvant.

Une chromatographie (c.c.p.) permet d'isoler 57 (0,089 g ; 0,275 mmole).

Rendement : 64 %

F : 144,5-146,5 $^\circ$ / α / $^{\text{D}}$ ^{21} 55 $^\circ$ (c 0,7 chloroforme)
 ccm : Rf 0,50 (solvant 1)

uv : $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ 290 (9250)

ir : $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ 3305 (NH), 2210 ($\text{C}\equiv\text{N}$), 1540 ($\text{C}=\text{N}$), 1385 et 1373 cm^{-1} (CMe_2)

rmn (^1H) : τ 3,02 (s él., 1p, NH); 4,02 (d, 1p, $J_{1,2}$ 3,6 Hz, H-1); 5,50 (d, 1p, H-2); 5,6 à 6,25 (m, 6p, H-4, H-5, $\text{H}_2\text{C}-6$ et $\text{H}_2\text{C}-5'$); 8,46 , 8,58 , 8,64 et 8,67 (4s, 4x3p, CMe_2) .

sm : 101 (100), 43 (52), 59 (41), 83 (39), 84 (30), 135 (29), 205 (26), 100 (24), 86 (20), ... 308 (17) (M⁺ - Me⁺), 323 (1) (M⁺) .

anal. (C₁₅H₂₁O₅N₃ ; 323, 35)
calculé : C 55,72 H 6,55 N 13,00
trouvé : 55,81 6,51 12,96

(3R)-(3-Désoxy-1,2:5,6-di-O-isopropylidène- α -D-ribo-
hexofuranose)-3-spiro-4'-(3'-acétyl-2'-pyrazoline) (58)

A une solution de 2 (2,40 g ; 8,05 mmoles) dans 60 ml d'éther ajouter 40 ml d'une solution étherée de diazométhane (40 mmoles). Laisser à température ambiante pendant trois heures, puis faire passer un courant d'air et évaporer le solvant. Une chromatographie sur colonne fournit 58 (1,98 g ; 5,82 mmoles).

Rendement : 72 %

F : 157-158° / α _D²² 74° (c 1,2 chloroforme)
ccm : Rf 0,38 (solvant 1)

uv : λ _{max}^{EtOH} 312 (14100)

ir : ν _{max}^{KBr} 3333 (NH), 1623 (CO), 1497 (C=N), 1383 et 1374 cm⁻¹

rmn (¹H) : τ 3,48 (s él., 1p, NH), 3,78 (d, 1p, J_{1,2} 3,7 Hz, H-1); 5,43 (d, 1p, H-2); 5,72-6,33 (m, 6p, H-4, H-5, H₂C-6 et H₂C-5'); 7,62 (s, 3p, CH₃); 8,49 , 8,62 , 8,68 et 8,73 (4s, 4x3p, CMe₂) .

sm : 101 (100), 43 (59), 267 (14), 57 (11), 59 (11), 325 (10)(M⁺ - Me⁺), 205 (10), 100 (10), 225 (9)... 340 (0,4)(M⁺) .

anal. (C₁₆H₂₄O₆N₂ ; 340,38)
calculé : C 56,46 H 7,11 N 8,23
trouvé : 56,69 7,29 8,08

(3R)-(3-Désoxy-1,2:5,6-di-O-isopropylidène- α -D-ribo-
hexofuranose)-3-spiro-4'-(3'-benzoyl-2'-pyrazoline) (59)

A une solution de 6 (0,482 g ; 1,34 mmole) dans 50 ml d'éther ajouter une solution étherée de diazométhane (7 ml ; 7 mmoles). Laisser la réaction à température ambiante pendant 3 heures, puis faire passer un courant d'air et évaporer le solvant. Après chromatographie sur couche mince, on obtient le produit 59 (0,470 g , 1,17 mmole) . Rendement : 87 %

F : 193,5-195° / α /_D²⁸ -15,5° (c 1,2 chloroforme)
ccm : Rf 0,50 (solvant 1)

uv : $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ 334 (8250) , 254

ir : $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ 3351 (NH), 1618 (CO), 1598 et 1574 (Ar),
1513 (C=N), 1382 et 1371 cm⁻¹ (CMe₂)

rmn (¹H) : τ 2,06 et 2,40-2,78 (2m, 2p et 3p, Ar); 3,31 (s él., 1p, NH); 3,64 (d, 1p, J_{1,2} 3,7 Hz, H-1); 5,17 (d, 1p, H-2); 5,60 à 6,30 (m, 6p, H-4, H-5, H₂C-6 et H₂C-5'); 8,47 , 8,59 , 8,64 et 8,73 (4s, 4x3p, CMe₂) .

sm : 214 (100), 105 (62), 185 (53), 197 (44), 387 (24) (M⁺ - Me⁺), 100 (23), 243 (20), 186 (19), 285 (17), 215 (15), ... 402 (13) (M⁺) .

anal. (C₂₁H₂₆O₆N₂ ; 402, 45)
calculé : C 62,67 H 6,51 N 6,96
trouvé : 62,75 6,73 6,99

(3S,4'R)-(3-Désoxy-1,2:5,6-di-O-isopropylidène- α -D-ribo-
hexofuranose)-3-spiro-3'-(4'-éthoxycarbonyl-1'-pyrazo-
-line) (60)

A une solution de 17 (0,231 g ; 0,70 mmole) dans 5 ml d'éther ajouter une solution étherée de diazométhane (42 ml ; 42 mmoles).

Laisser à température ambiante pendant une semaine, puis faire passer un courant d'air et évaporer le solvant. Une chromatographie sur couche mince (c.c.p.) permet de récupérer 0,119 g (0,36 mmole) de 17 et d'isoler le produit 60 (0,071 g ; 0,19 mmole).

Rendement en pyrazoline : 56 %

Solide amorphe $[\alpha]_D^{27} 53^0$ (c 0,9 chloroforme)
ccm : Rf 0,52 (solvant 1)

uv : $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ 326 (900)

ir : $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ 1725 (CO), 1560 (N=N), 1384 et 1374 cm^{-1} (CMe₂)

rmn (¹H) : τ 3,78 (d, 1p, J_{1,2} 3,9 Hz, H-1); 5,11 (d, 1p, J_{4,5} ~ 6,8 Hz, H-4); 5,20 (m, 2p, J_{4',5'a} ~ 7,9 Hz, et J_{4',5'b} ~ 9,1 Hz, H₂C-5'); 5,87 (q, 2p, CH₂ de Et); 6,0 à 6,8 (m, 3p, H-5, H₂C-6); 6,8 (dd, 1p, H-4'); 8,72 (t, 3p, CH₃ de Et); 8,40 , 8,64 , 8,70 et 8,81 (4s, 4x3p, CMe₂) .

sm : 101 (100), 43 (17), 355 (16) (M⁺ - Me⁺), 241 (14), 297 (12), 59 (10), 73 (8), 325 (7), 237 (7), 102 (6), ... 370 (0,5) (M⁺) .

anal. (C₁₇H₂₆O₇N₂ ; 370,41)
calculé : C 55,13 H 7,08 N 7,56
trouvé : 55,26 7,23 7,52

(3S,4'R)-(3-Désoxy-1,2:5,6-di-O-isopropylidène- α -D-ribo-hexofuranose)-3-spiro-3'-(4'-cyano-1'-pyrazoline) (61)

A une solution de XVIII (0,658 g ; 2,34 mmoles) (3) dans 15 ml d'éther ajouter une solution étherée de diazo-méthane (140 ml ; 140 mmoles). Laisser à température ambiante pendant 5 jours, puis faire passer un courant d'air et évaporer le solvant.

Une chromatographie sur colonne fournit les produits 61 (0,395 g ; 1,22 mmole) et 57 (0,146 g ; 0,45 mmole) (73 et 27 %).

Rendement : 71,5 %

Sirop $[\alpha]_D^{27} 106^{\circ}$ (c 1 chloroforme)
ccm : Rf 0,65 (solvant 1)

uv : $\lambda_{\max}^{\text{EtOH}}$ 322 (500)

ir : $\nu_{\max}^{\text{film}}$ 2252 (C≡N), 1555 (N=N), 1381 et 1370 cm^{-1}
(CMe₂)

rmn (¹H) : τ 3,68 (d, 1p, J_{1,2} 4,0 Hz, H-1); 4,90 (dd, 1p, J_{4',5'a} 10 Hz, J_{5'a,5'b} app. 17 Hz, H-5a); 5,33 (dd, 1p, J_{4',5'b} 9,5 Hz, H-5'b); 5,42 (d, 1p, H-2); 5,48 (d, 1p, J_{4,5} 9,0 Hz, H-4); 5,7-6,3 (m, 3p, H-5, H₂C-6); 6,83 (t, 1p, H-4'); 8,34 , 8,54 , 8,60 et 8,74 (4s, 4x3p, CMe₂) .

sm : 43 (100), 101 (61), 59 (17), 44 (12), 58 (10), 78 (9), 248 (8), 308 (7) (M⁺ - Me⁺), 73 (7), 132 (7).

anal. (C₁₅H₂₁O₅N₃ ; 323,35)

calculé : C 55,72 H 6,55 N 13,0

trouvé : 55,55 6,78 12,94

(3S,4'R)-(3-Désoxy-1,2:5,6-di-O-isopropylidène- α -D-ribo-

hexofuranose)-3-spiro-3'-(4'-acétyl-1'-pyrazoline) (62)

A une solution de 1 (0,495 g ; 1,66 mmole) dans 10 ml d'éther ajouter une solution étherée de diazométhane (100 ml ; 100 mmoles). Laisser à température ambiante pendant 5 jours, puis faire passer un courant d'air et évaporer le solvant. Une chromatographie sur couche mince (c.c.p.) permet d'isoler :

0,078 g de 1 (composé non transformé)

0,168 g de 58 (2-pyrazoline "normale" : 44 %)

0,214 g de 62 (1-pyrazoline "anormale" : 56 %)

Rendement : 80 %

F : 150-151⁰ $[\alpha]_D^{24} 116^{\circ}$ (c 0,5 chloroforme)

ccm : Rf 0,25 (solvant 1)

uv : $\lambda_{\max}^{\text{EtOH}}$ 322 (1625)

ir : $\nu_{\max}^{\text{KBr}}$ 1715 (CO), 1562 (N=N), 1383 et 1370 cm^{-1} (CMe₂)

rmn (^1H) : τ 3,75 (d, 1p, $J_{1,2}$ 3,8 Hz, H-1); 5,19 (d, 2p, $\text{H}_2\text{C}-5'$); 5,51 (d, 1p, $J_{4,5}$ 4,7 Hz, H-4); 5,67 (d, 1p, H-2); 5,85-6,43 (m, 3p, H-5 et $\text{H}_2\text{C}-6$) avec à 6,06 (dd, 1p, $J_{5,6a} \sim J_{5,6b} \sim 5,1$ Hz, $J_{6a,6b}$ 0,7 Hz, H-6a) et 6,23 (dd, 1p, H-6b); 6,68 (t, 1p, $J_{4',5'a} = J_{4',5'b} = 9,0$ Hz, H-4'); 7,67 (s, 3p, CH_3); 8,37 , 8,60 , 8,66 et 8,77 (4s, 4x3p, CMe_2) .

sm : 152 (100), 43 (33), 124 (27), 181 (26), 325 (24) ($\text{M}^+ - \text{Me}^+$), 340 (21) (M^+), 100 (20), 97 (15), 165 (15), 83 (15) .

anal. ($\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{O}_6\text{N}_2$; 340,38)
calculé : C 56,46 H 7,11 N 8,23
trouvé : 56,47 7,19 8,10

(3S,4'R)-(3-Désoxy-1,2:5,6-di-O-isopropylidène- α -D-ribo-
hexofuranose)-3-spiro-3'-(4'-benzoyl-1'-pyrazoline) (63)

A une solution de 5 (0,525 g ; 1,46 mmole) dans 10 ml d'éther ajouter une solution étherée de diazométhane (44 ml ; 44 mmoles). Laisser à température ambiante pendant 3 jours, puis faire passer un courant d'air et évaporer le solvant. Après cristallisation de 59 (0,130 g) dans l'éther diisopropylique (10 ml), une chromatographie sur colonne du produit restant permet d'obtenir encore 59 (0,236 g) et 63 (0,124 g), (respectivement 75 et 25 %) .

Rendement global : 83,5 %

Sirop $[\alpha]_D^{22}$ 75,5° (c 1,4 chloroforme)
ccm : Rf 0,45 (solvant 1)

uv : $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ 248 (6700), 325 (900)

ir : $\nu_{\text{max}}^{\text{film}}$ 1675 (CO), 1598 et 1582 (Ar), 1565 (N=N),
1380 et 1370 cm^{-1} (CMe_2)

rmn (^1H) : τ 1,92 et 2,48 (2m, 2 et 3p, Ar); 3,81 (d, 1p, $J_{1,2}$ 3,7 Hz, H-1); 4,92 (dd, 1p, $J_{4',5'a}$ 6,5 Hz, $J_{5'a,5'b}$ app. 17,8 Hz, H-5'a); 5,26 (dd, 1p, $J_{4',5'b}$ 8,4 Hz, H-5'b); 5,46 (d, 1p, $J_{4,5}$ 2,0 Hz, H-4);

5,68 (dd, 1p, H-4'); 5,77 (d, 1p, H-2); 5,88-6,28 (m, 3p, H-5 et H₂C-6); 8,68 et 8,77 (2s, 9 et 3p, CMe₂) .

sm : 105 (100), 101 (59), 77 (32), 329 (19), 43 (17), 73 (10), 106 (7), 59 (7), 215 (7), 389 (6) (M⁺ - Me⁺)..
... 402 (0,4) (M⁺) .

anal. (C₂₁H₂₆O₆N₂ ; 402,45)
calculé : C 62,67 H 6,51 N 6,96
trouvé : 62,85 6,73 6,96

(3R)-(3-Désoxy-1,2:5,6-di-O-isopropylidène- α -D-xyla-

hexofuranose)-3-spiro-4'-(3'-acétyl-2'-pyrazoline) (64)

A une solution de 4 (0,141 g ; 0,47 mmole) dans 5 ml d'éther ajouter une solution étherée de diazométhane (15 ml ; 15 mmoles). Laisser à température ambiante pendant 6 heures, puis faire passer un courant d'air et évaporer le solvant.

Une chromatographie sur colonne fournit 64 (0,122 g ; 0,36 mmole) .

Rendement : 76 %

F : 226-228° / α _D²⁹ 282° (c 0,5 chloroforme)
c_{cm} : R_f 0,25 (solvant 2)

uv : λ _{max}^{EtOH} 297 (11900)

ir : ν _{max}^{KBr} 3330 (NH), 1650 (CO), 1510 (C=N), 1382 et 1373 cm⁻¹ (CMe₂)

rmn (¹H) : τ 4,21 (d, 1p, J_{1,2} 3,7 Hz, H-1); 4,92 (ddd, 1p, J_{4,5} 9,1 Hz, J_{5,6a} 5,3 Hz, J_{5,6b} 6,1 Hz, H-5); 5,52 (d, 1p, H-2); 6,19 (dd, 1p, J_{6a,6b} 8,8 Hz, H-6a); 6,22 (d, 1p, J 11,3 Hz, H-5'a de H₂C-5'); 6,35 (d, 1p, H-5'b de H₂C-5'); 6,62 (dd, 1p, H-6b); 7,59 (s, 3p, CH₃); 8,41 , 8,55 , 8,65 et 8,72 (4s, 4x3p, CMe₂) .

sm : 152 (100), 181 (60), 124 (56), 325 (42) ($M^+ - Me^+$),
43 (35), 135 (29), 165 (27), 109 (26), 123 (24) ...
340 (5) (M^+) .

anal. ($C_{16}H_{24}O_6N_2$; 340,38)
calculé : C 56,46 H 7,11 N 8,23
trouvé : 56,65 7,12 8,11

(3R)-(3-Désoxy-1,2:5,6-di-O-isopropylidène- α -D-xyllo-
hexofuranose)-3-spiro-4'-(3'-benzoyl-2'-pyrazoline) (65)

A une solution de I (0,127 g ; 0,35 mmole) dans 10 ml
d'éther ajouter une solution éthérée de diazométhane (10
ml ; 10 mmoles). Laisser à température ambiante pendant
6 heures, puis faire passer un courant d'air et évaporer
le solvant.

Une chromatographie sur colonne fournit 65 (0,119 g) .

Rendement : 84 %

F : 223-224,5° / α_D^{24} 43,5 (c 1,1 chloroforme)
ccm : Rf 0,25 (solvant 2)

uv : λ_{max}^{EtOH} 312 (9000) ; 249

ir : ν_{max}^{KBr} 3351 (NH), 1624 (CO), 1598 et 1577 (Ar),
1507 (C=N), 1384 et 1371 cm^{-1} (CMe₂)

rmn (¹H) : τ 2,15 et 2,47-2,65 (2m, 2 et 3p, Ar); 3,55
(s é1., 1p, NH); 4,18 (d, 1p, J_{1,2} 3,8 Hz, H-1);
4,77 (dt, 1p, J_{4,5} 9,0 Hz, J_{5,6a} 6,3 Hz, J_{5,6b} 5,5 Hz,
H-5); 5,46 (d, 1p, H-2); 6,07 (dd, 1p, J_{6a,6b} 8,7 Hz,
H-6a); 6,08 (d, 1p, H-4); 6,18 (d, 1p, J 10,7 Hz,
H-5'a); 6,41 (d, 1p, H-5'b); 6,49 (dd, 1p, H-6b);
8,53 , 8,54 , 8,63 et 8,77 (4s, 4x3p, CMe₂) .

sm : 214 (100), 185 (38), 105 (37), 197 (29), 186 (24),
143 (21), 387 (16) ($M^+ - Me^+$), 215 (16), 101 (16),
198 (10) 402 (2) (M^+) .

anal. ($C_{21}H_{26}O_6N_2$; 402,45)
calculé : C 62,67 H 6,51 N 6,96
trouvé : 62,67 6,57 7,07

(3-Désoxy-1,2:5,6-di-O-isopropylidène- ~~α -D-ribo-~~
hexofuranose)-3-spiro-1'-cyclopropane (66)

Dans un flacon-laveur vide, maintenu sous azote, est placé un tube de r.m.n. contenant une solution deutéro-chloroformique (1 ml) dégazée de 54 (0,844 g ; 2,83 mmoles) et de la benzophénone (0,2 g ; 1,1 mmole); le système, refroidi par circulation d'eau froide, est irradié par une lampe Hanovia haute pression.

La réaction suivie par c.c.m. et r.m.n. est arrêtée après 96 heures. Le milieu réactionnel chromatographié sur colonne fournit le produit 66 (0,287 g ; 1,06 mmole) et le composé 54 (0,281 g) qui n'a pas réagi.

Rendement : 56 %

Une distillation au four à boules rotatif fournit l'échantillon analytique.

Sirop $[\alpha]_D^{22}$ 73,5° (c 1 chloroforme)
ccm : Rf 0,75 (solvant 1)

ir : $\nu_{\max}^{\text{CHCl}_3}$ 3080 et 3030 (CH cyclopropane), 1382 et 1373 cm^{-1} (CMe₂)

rmn (¹H) : τ 4,20 (d, 1p, J_{1,2} 3,6 Hz, H-1); 5,81 (d, 1p, J_{4,5} 8,2 Hz, H-4); 5,9 (d, 1p, H-2); ~ 6,2 (m, 2p, H₂C-6); 6,24 (ddd, 1p, J_{5,6a} 6,2 Hz, J_{5,6b} 4,9 Hz, H-5); 8,42 , 8,63 , 8,70 (3s, 3,3 et 6p, CMe₂); ~ 9,03 (m, 4p, 2x H₂C (2' et 3')).

sm : 169 (100), 111 (76), 101 (38), 255 (33) (M⁺ - Me⁺), 43 (23), 83 (15), 137 (9), 59 (8), 155 (7), 197 (4), ... 270 (0,6) (M⁺) .

anal. (C₁₄H₂₂O₅ ; 270,33)
calculé : C 62,20 H 8,20
trouvé : 62,06 8,37

(35)-(3-Désoxy-1,2:5,6-di-O-isopropylidène- ~~α -D-ribo-~~
hexofuranose)-3-spiro-5'-(2'-pyrazoline) (67)

A une solution de 54 (0,238 g ; 0,80 mmole) dans 30 ml d'acétone ajouter de l'acide perchlorique (0,2 ml).

Chauffer à 60° pendant 5 minutes, puis verser celle-ci dans une solution saturée de bicarbonate de sodium.

Après évaporation du solvant, une chromatographie sur couche mince (c.c.p.) permet d'isoler le produit 67 (0,210 g ; 0,70 mmole).

Rendement : 88 %

Sirop $\alpha_D^{28} 37^\circ$ (c 0,5 chloroforme)

ccm : Rf 0,17 (solvant 1)

uv : $\lambda_{\max}^{\text{EtOH}}$ 240 (2450)

ir : $\nu_{\max}^{\text{film}}$ 3320 (NH), 1598 (C=N), 1382 et 1373 cm^{-1} (CMe₂)

rmn (¹H) : τ 3,24 (t, 1p, $J_{3',4'a} \cong J_{3',4'b} = 1,4 \text{ Hz}$, H-3'); 4,23 (d, 1p, $J_{1,2} 3,7 \text{ Hz}$, H-1); 5,68 (d, 1p, H-2); 5,83-6,12 (m, 4p, H-4, H-5 et H₂C-6); 7,05 (m, 2p, H₂C-4'); 8,47 , 8,60 , 8,68 (3s, 3, 3 et 6p, CMe₂) .

sm : 100 (100), 101 (50), 85 (44), 109 (43), 283 (42) (M⁺ - Me⁺), 110 (36), 43 (28), 123 (27), 163 (26), 138 (22) 198 (6) (M⁺) .

anal. (C₁₄H₂₂O₅N₂ ; 298,34)

calculé : C 56,36 H 7,43 N 9,39

trouvé : 56,57 7,61 9,21

C H A P I T R E V I I

SYNTHESE STEREOSELECTIVE DE

=====

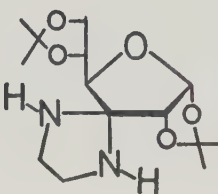
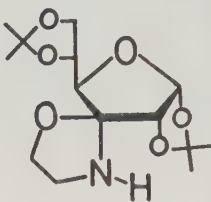
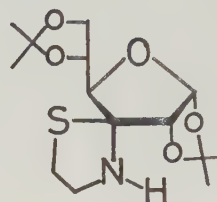
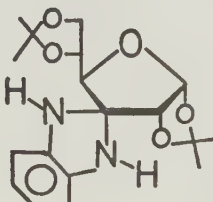
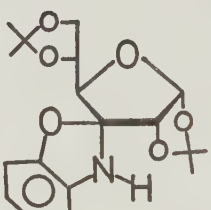
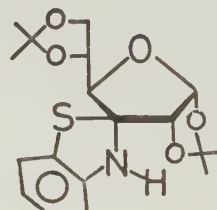
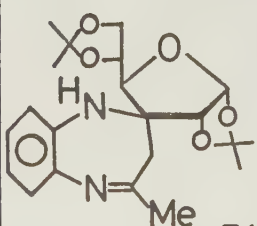
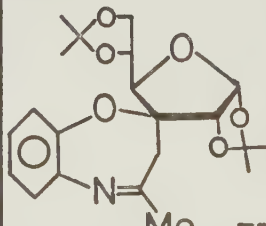
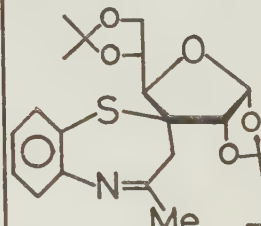
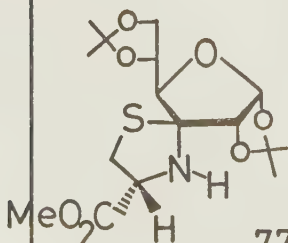
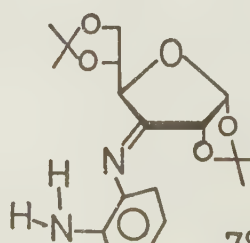
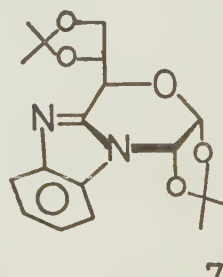
SPIROHETEROCYCLES A CINQ ET SEPT

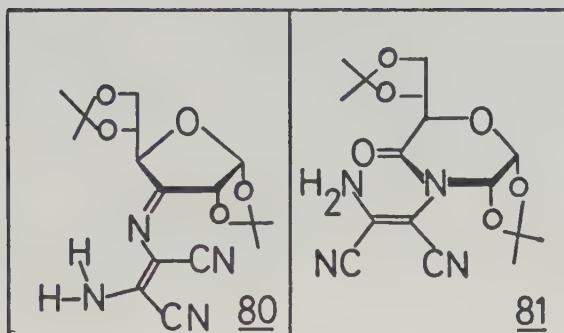
=====

ATOMES PAR CYCLISATION DE BINUCLEOPHILES

=====

PRINCIPAUX COMPOSES DU CHAPITRE VII

 <u>68</u>	 <u>69</u>	 <u>70</u>
 <u>71</u>	 <u>72</u>	 <u>73</u>
 <u>74</u>	 <u>75</u>	 <u>76</u>
 <u>77</u>	 <u>78</u>	 <u>79</u>



VII. 1. Généralités
=====

La réactivité de binucléophiles avec des molécules portant des centres électrophiles est le point de départ de toute une partie de la chimie des hétérocycles.

Ces cyclisations conduisent souvent à la formation d'un cycle aromatique. Ainsi, l'o-phénylènediamine et un aldéhyde donnent le benzimidazole correspondant par oxydation spontanée à l'air de la benzimidazoline instable formée (voir Chap. VIII).

La chimie des spiro-hétérocycles est moins connue. Si le binucléophile est dissymétrique, il se formera avec de petites molécules électrophiles peu chirales un mélange de diastéréoisomères dû à la non-stéréospécificité de la réaction. L'étude du mécanisme de la réaction n'est dans ce cas-là pas facilitée.

VII. 2. La diastéréospécificité de ces réactions en
=====

chimie des sucres
=====

La réaction de binucléophiles dissymétriques peut être stéréospécifique si elle a lieu sur des molécules à haut degré de chiralité : c'est ce que nous avons observé en chimie des sucres. De plus, cette diastéréospécificité donne des indications quant aux mécanismes de la réaction. Cette propriété pourrait n'être qu'une sélectivité partielle : il n'en est rien, la réaction ayant lieu avec une stéréospécificité absolue et identique dans tous les cas étudiés.

Il a déjà été démontré maintes fois que l'attaque du céto-sucre I, ou d'une oléfine juxtacyclique, a lieu exclusivement par la face exo ou si du cycle furannique. Nous l'avons nous-même démontré au Chapitre VI lors de l'addition du diazométhane sur des oléfines activées, (à l'exception

des produits obtenus par ce que nous avons appelé le mécanisme de " cycloaddition-réversion ").

Il existe aussi une autre exception (214) : elle concerne de petits nucléophiles qui s'additionnent réversiblement, tel le cyanure sur la cétone I ; Bourgeois a démontré, en effet, la formation d'un produit cinétique correspondant à l'épimère de configuration R en C-3 (composé d'addition exo). Avec le temps, en présence d'un excès de cyanure, c'est la formation de l'autre isomère S qui est favorisée.

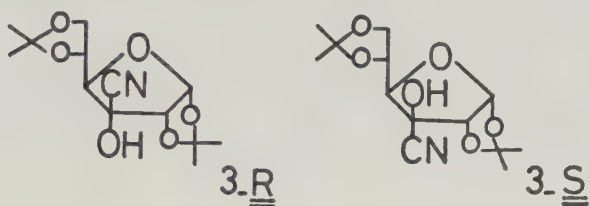


Fig. VII.1.

VII. 3. Réaction des binucléophiles sur la cétone I

Six composés ont été synthétisés au moyen de six binucléophiles différents, présentant dans tous les cas un groupement NH_2 à une des extrémités, et un groupement NH_2 , OH ou SH à l'autre extrémité.

Les synthèses stéréospécifiques ont été faites dans du méthanol absolu, en présence de $\text{MgSO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$. Ce dernier réactif permet, en même temps, de capter la molécule d'eau formée et de contrôler le pH ; nous verrons plus bas l'incidence de ce composé minéral sur le cours de la réaction.

Le sulfate de magnésium a parfois été remplacé par le chlorure d'ammonium sublimé, ou utilisé en mélange mixte avec ce dernier ; c'est le cas en particulier des réactions avec le diaminomaléonitrile (DAMN).

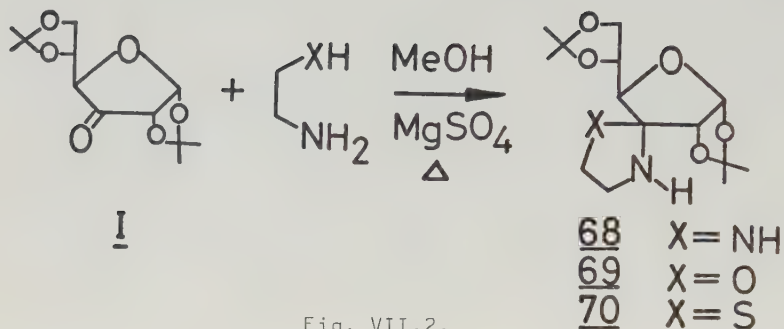


Fig. VII.2.

Que le binucléophile appartienne à la série aliphatique ou aromatique, le résultat est identique en ce qui concerne la configuration absolue du produit formé, (de configura-
-tion S lorsqu'il est asymétrique en C-3).

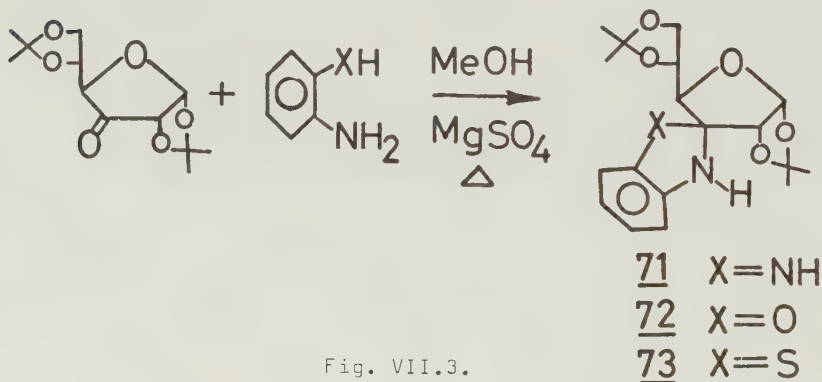


Fig. VII.3.

Bien que celle-ci n'ait pas été établie de façon absolument définitive (par diffraction de rayons X, par exemple, ces composés ne s'y prêtant pas), elle peut être établie de manière aisée cependant en observant le déplacement chimique des protons H-2 et H-5 qui sont toujours beaucoup plus déblindés dans les produits où X = S, que dans ceux où X = NH, le déplacement chimique étant intermédiaire lorsque X est un atome d'oxygène.

Néanmoins, cette modification du déplacement chimique par remplacement isostérique est plus importante pour H-2 que pour H-5.

Ajoutons qu'il est possible que les remplacements successifs de l'hétéroatome " exo " puisse induire un très léger changement de conformation; cependant, ce dernier ne peut à lui seul expliquer ce phénomène spectaculaire.

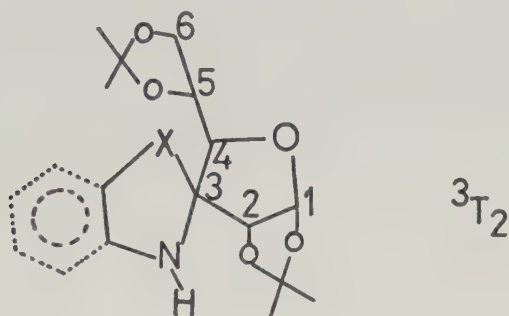


Fig. VII.4.

Un spiro sucre, analogue aux six composés précédents, obtenu en utilisant la cystéine comme binucléophile, a des caractéristiques configurationnelles identiques.

L'ester obtenu, 77, par addition de diazométhane, cristallise sous forme de gros cristaux hexagonaux.

L'analyse par diffraction de rayons X ne semblait, a priori, pas présenter de grosses difficultés. Mais, au cours des essais préliminaires, nous avons constaté une " ondulation progressive " des plans du cristal qui rendait toute analyse impossible. De plus, une des dimensions de la maille était de l'ordre de 48 Å rendant, même dans de bonnes conditions, l'analyse difficile.

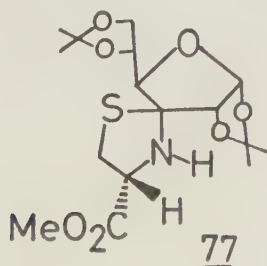


Fig. VII.5.

VII. 4. Réactions des binucléophiles sur l'énone 2
=====

Les trois binucléophiles de la série aromatique s'addition-
-nent sur un système énonique non perturbé* en formant
des 2,3-dihydro-1-H-benzo/b/-1,4-diazépine** ,

(** communément appelée 2,3-dihydro-1,5-benzodiazépine),
-----oxazépine et -----thiazépine correspondantes
de configuration absolue S en C-3 .

Les conditions de ces réactions sont identiques à celles
des réactions précédentes (méthanol absolu, $MgSO_4$, etc..).

Le déblindage progressif à travers l'espace des deux pro-
-tons susmentionnés par remplacement isostérique successif
de l'atome d'azote par un oxygène, puis par un soufre, est
aussi observable dans cette série de spirosucres à sept
atomes, bien qu'il soit moins important.

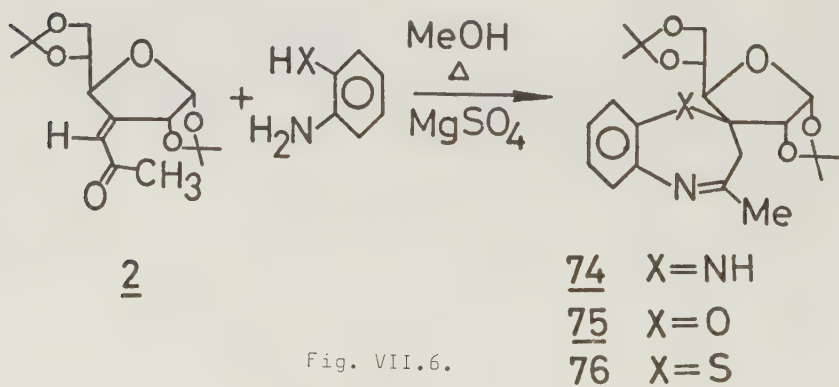


Fig. VII.6.

De même que les précédentes, ces réactions d'addition-cycli-
-sation sont absolument stéréospécifiques.

Les synthèses de " dihydro-1,5-benzodiazépines " et leurs
analogues oxygénés et soufrés sont assez peu nombreux dans

* Pour des systèmes à carbonyle conjugué perturbé : voir
l'chapitre VIII .

la littérature : on peut citer par exemple les quelques références suivantes : (215) (216) (217) et (218). Des " tétrahydro-1,4-diazépines " et analogues existent aussi, par exemple : (219) (220) (221) et (222).

VII. 5. Les réarrangements

=====

Lors de la synthèse du composé 71, nous avons pu isoler l'imine intermédiaire peu soluble qui cristallise très facilement.

Le composé 71 est isolé après un reflux sous azote de quelques heures par cristallisation ou chromatographie sur colonne sèche peu activée.

Si le reflux n'est pas effectué à l'abri de l'air, un composé unique d'oxydation à l'air, 79, se forme dont la structure a subi un réarrangement important :

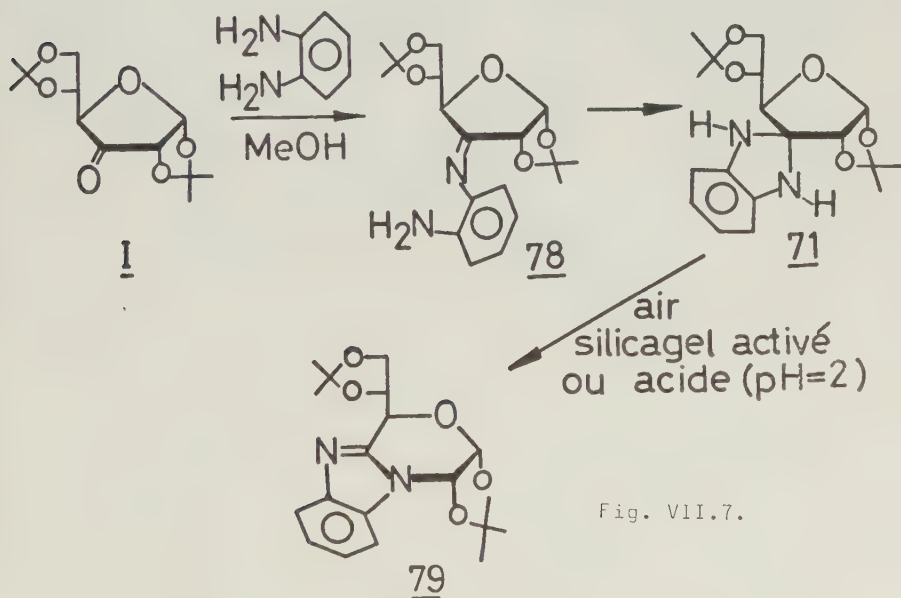


Fig. VII.7.

De même qu'un spirocyclopentadiène est capable de se réarranger de la manière suivante :

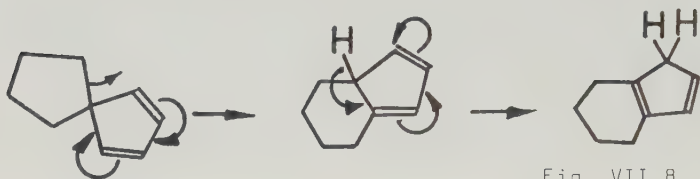


Fig. VII.8.

... on peut imaginer que la spirobenzimidazoline 71 donne un composé d'oxydation, une o-quinonediimine peu stable, qui se réarrange de la même manière :

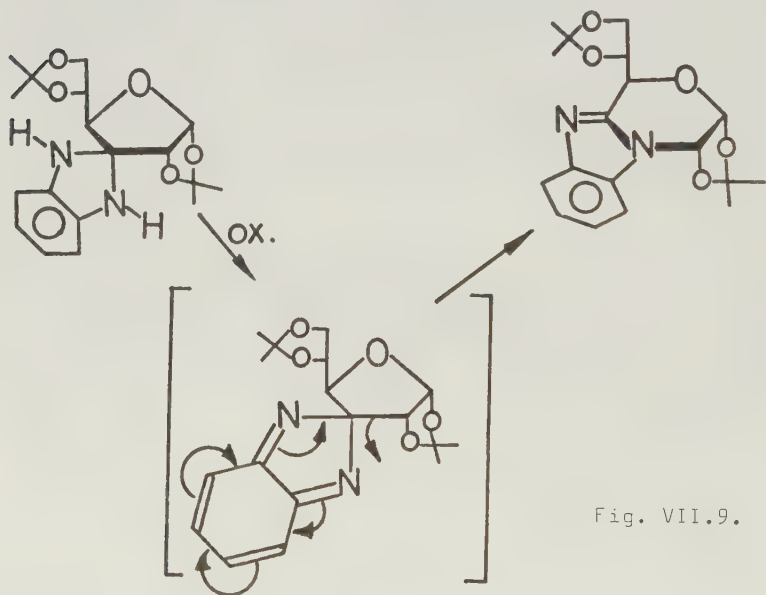


Fig. VII.9.

Un mécanisme différent n'est cependant pas à exclure, puisque le diaminomaléonitrile (DAMN) se condense avec la cétone I et donne l'imine 80; mais il n'a pas été possible dans des conditions expérimentales analogues de synthétiser le spiro sucre correspondant.

Sur un silicagel très activé, l'imine 80 s'oxyde néanmoins, et se réarrange en formant deux composés de formule brute apparemment identique (SM), dont l'un , le plus stable a pu être caractérisé et identifié comme étant un analogue

très proche de 79, soit 81.

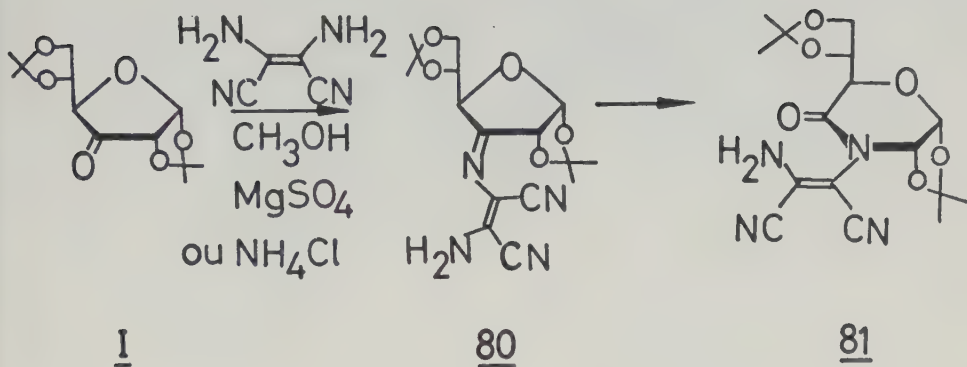


Fig. VII.10.

Les structures de 79 et 81 peuvent être rapprochées de celle du composé A (223) ou de celle de B (224) qui sont les suivantes (fig. VII.11.) :

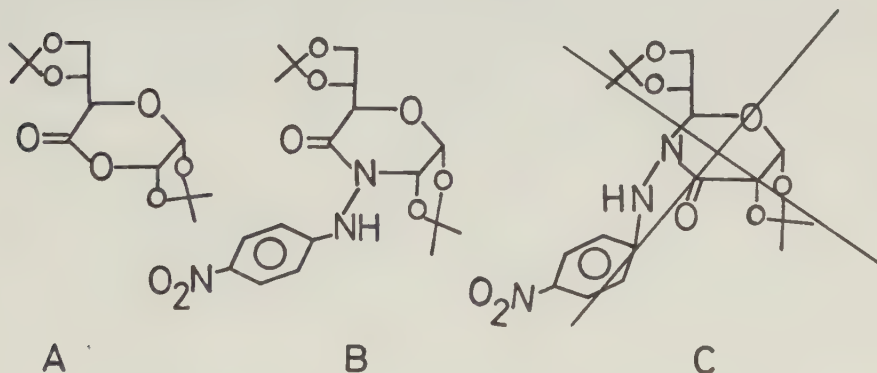


Fig. VII.11.

La comparaison des spectres de r.m.n. du proton et du carbone-13 des composés B, 79 et 81 montre la ressemblance structurale de ces composés.

Il avait déjà été démontré d'une façon convaincante (225) que le réarrangement des gem-azoalcools conduit bien régiosélectivement à B, et non à son isomère C, (fig. VII.12.) :

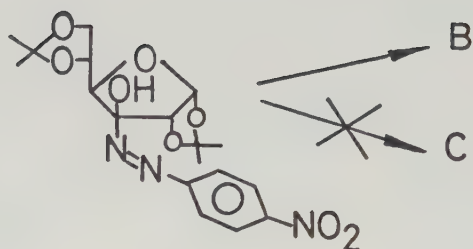


Fig. VII.12.

Donnons enfin les caractéristiques du composé B synthétisé dans notre Laboratoire (224) afin que des comparaisons puissent être faites.

Composé		C-1	C-2	C-4	C-5	C-6	C-7
B	^{13}C	96,0	87,6	169,8	74,8	70,9	65,1
		H-1	H-2		H-5	H-6	H-7
	^1H	4,07	4,70		5,43	5,31	5,92

Fig. VII.13.

VII. 6. Mécanisme de la réaction

=====

Constatant la très grande stéréospécificité des réactions d'addition nucléophile sur la cétone I et ses dérivés à double liaison juxtacyclique, nous sommes amené à admettre le mécanisme suivant : (fig. VII.14.)

La voie 1, voie de garage pourrait conduire réversiblement au produit contrôlé cinétiquement qui perd très difficilement une molécule d'eau, et qui est consommé progressivement par la voie 2, de laquelle est issue irréversiblement l'imine, source du spirosucre obtenu.

Dans le cas de la réaction avec la phénylènediamine ou le diaminomaléonitrile, cette imine, stable, a été isolée et caractérisée.

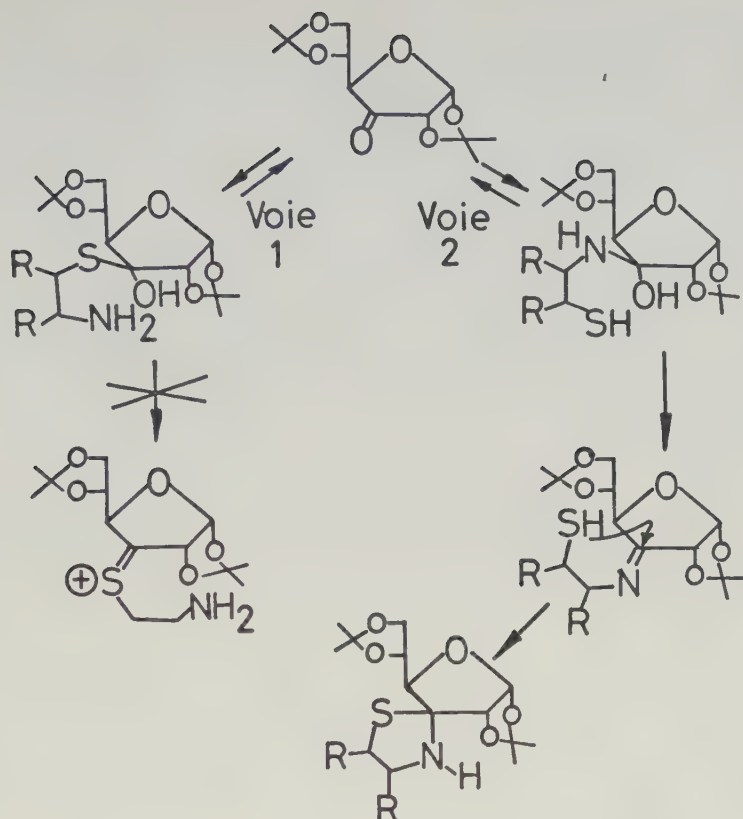


Fig. VII.14.

Le mécanisme de cyclisation conduisant au spiro sucre ressemble beaucoup à celui de la première attaque nucléophile et à celui bien connu d'hydrolyse des bases de Schiff (réf. 226 à 232).

Il n'est pas nécessaire de rappeler qu'une catalyse acide est toujours favorable à l'addition nucléophile, et que la zone de pH optimum varie selon la nature du nucléophile. Dans le cas de la cyclisation de binucléophiles, l'existence d'une liaison hydrogène dans l'imine ne peut que favoriser la cyclisation en activant le carbone électrophile.

VII. 7. Réarrangement en milieu basique ou
 =====
 rôle du sulfate de magnésium
 =====

En l'absence de sulfate de magnésium, il a été constaté par r.m.n. , dans tous les cas, (mais surtout avec les binucléophiles les plus basiques) , la formation de dérivés analogues à ceux décrits par Meyer zu Recken-dorf (34)(35) qui n'ont pas été isolés vu leur fragilité.

Ils s'obtiennent par arrachement du proton en C-4 par l'excès de base présent ou la seconde extrémité du binucléo-phile, au stade de l'amino-alcool ou de l'imine.

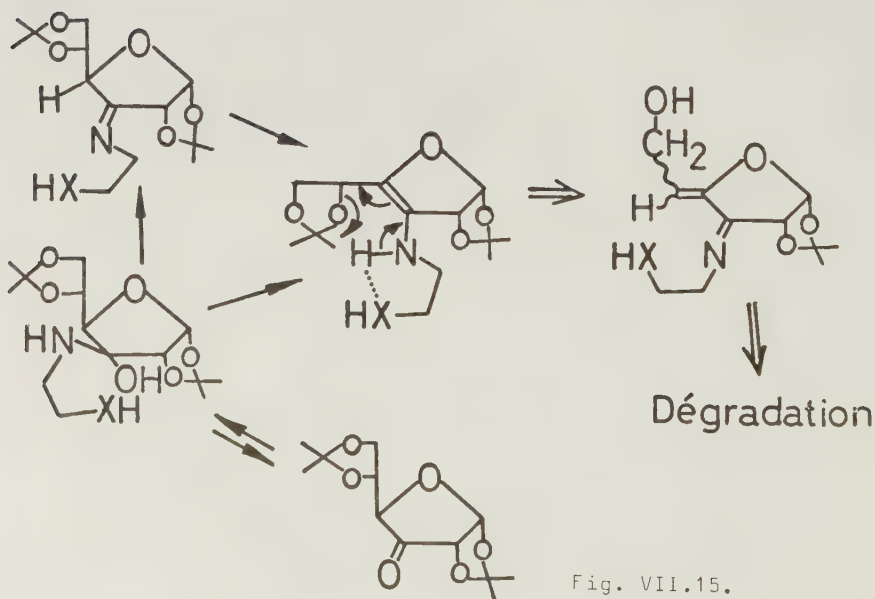


Fig. VII.15.

VII. 8. Spectres de ^{13}C de quelques composés
=====

Quelques spectres de carbone-13 ont été effectués, et le déplacement chimique des différents carbones est indiqué ci-dessous selon l'échelle δ (réf. TMS) :

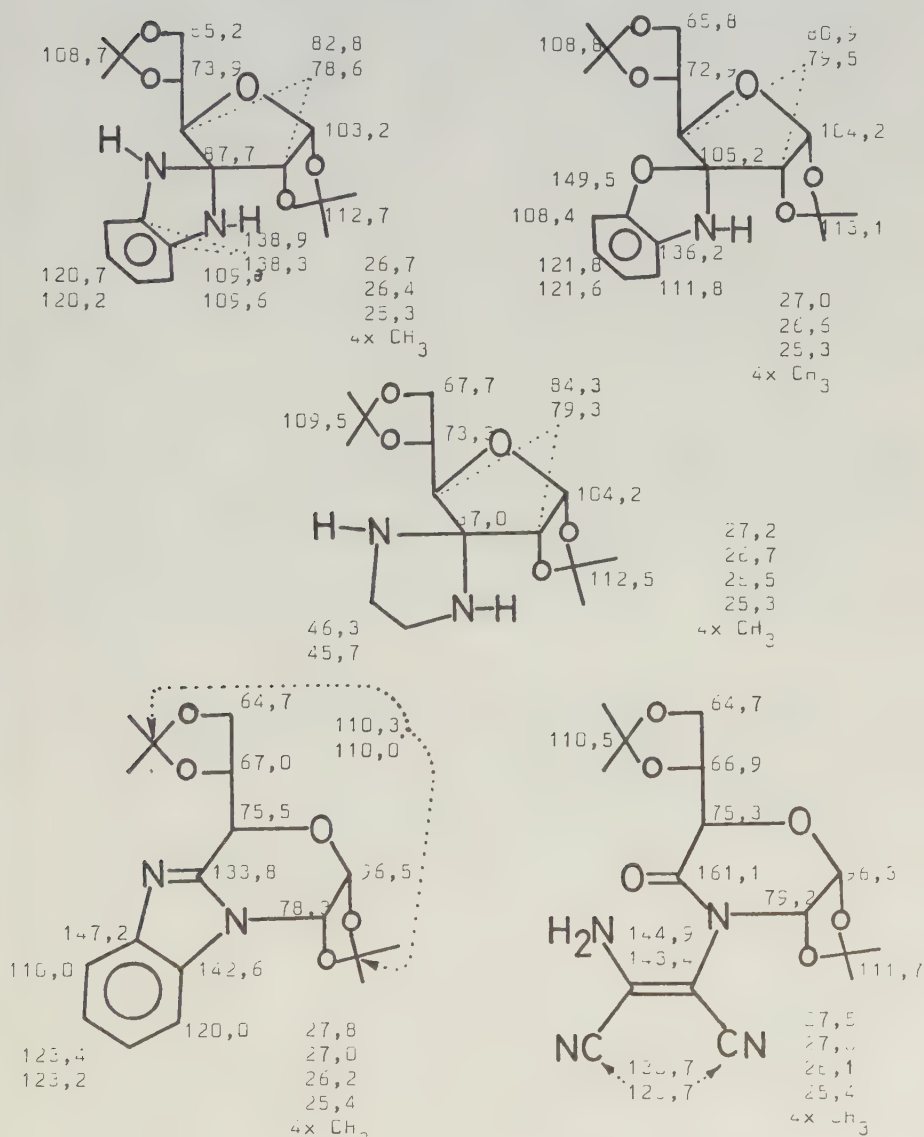


Fig. VII.16.

VII. 9. Les spirosucres et la conformation du cycle
=====

dioxolanne fixé en C-4
=====

La conformation de la branche fixée en C-4 sur le cycle furannosique peut être étudiée en mesurant la constante de couplage $J_{4,5}$ en r.m.n. du proton (voir Chap. II et III). Mais la valeur de la constante de couplage n'est pas toujours mesurable sur le spectre ; il est parfois nécessaire de la calculer.

Les valeurs indiquées ci-dessous des constantes de couplage vicinales $J_{4,5}$ sont toutes des valeurs extraites directement des spectres (interprétation du premier ordre). Comme on peut le constater, la variation de cette valeur en fonction de la structure du spirosucre et de son encombrement stérique est assez importante.

Spiro	$J_{4,5}$	Spiro	$J_{4,5}$	Spiro	$J_{4,5}$
	-		3,4		8,6
	8,3		4,4		grande
	8,4		4,8		8,1

Fig. VII.17.

À ces valeurs, on peut ajouter celles des spiropyrazolines du Chapitre VI qui peuvent être mesurées.

Et, bien que l'on ne puisse tirer des conclusions définitives de ces résultats, on est autorisé à penser que la

présence d'un spirocycle en C-3, utilisé comme groupement protecteur par exemple, pourrait perturber de façon non négligeable la réactivité d'un autre site de la molécule.

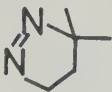
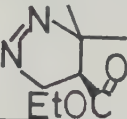
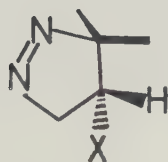
Spiro	$J_{4,5}$	Spiro	$J_{4,5}$	Spiro	$J_{4,5}$
	7,5		8,2		9,0

Fig. VII.18.



X	CN	COOEt	C(O)Me	C(O)Ph
$J_{4,5}$	9,0 Hz	6,8 Hz	4,7 Hz	2,0 Hz

Fig. VII.19.

(3-Désoxy-1, :5,6-di-O-isopropylidène- α -D-ribo-hexofuranose)

-3-spiro-2'-imidazolidine (68)

A une solution, maintenue sous azote, du cétosucre I (3,20 g ; 12,40 mmoles) dans 50 ml de méthanol anhydre ajouter du $MgSO_4 \cdot H_2O$ (10 g) et goutte à goutte l'éthylène-diamine (2,3 g ; 38,3 mmoles) dans 10 ml de méthanol. Laisser sous azote et sous agitation pendant 48 heures à température ambiante, puis filtrer et évaporer le solvant. Reprendre le résidu avec 100 ml d'un mélange de solvant (éther-éther de pétrole 5:1).

La solution refroidie abandonne 1,35 g de cristaux (spiro-sucre 68). Après distillation au four à boules rotatif, le résidu de la liqueur-mère fournit encore 1,37 g de 68. Rendement global : 73 % .

F : 84-85° $/\alpha_D^{22}$ 48,5° (c 1,2 éthanol)

ccm : Rf 0,1 (solvant 2)

ir : ν_{max}^{KBr} 3375 et 3340 (NH), 1382 et 1373 cm^{-1} (CMe₂)

rmn (¹H) : τ 4,23 (d, 1p, J_{1,2} 3,6 Hz, H-1); 5,60-6,10 (m, 4p, H-4, H-5, H₂C-6); 5,89 (d, 1p, H-2); 6,75-7,20 (m, 4p, H₂C-4' et H₂C-5'); 7,77 (s él., 2p, 2x NH); 8,43 , 8,57 , 8,66 (3s, 3, 3 et 6p, CMe₂) .

sm : 100 (100), 99 (60), 112 (58), 199 (51), 85 (33), 183 (28), 200 (26), 113 (23), 169 (15), 111 (14), ... 285 (11) (M⁺ - Me⁺), 300 (2) (M⁺) .

anal. (C₁₄H₂₄O₅N₂ ; 300,36)

calculé : C 55,99 H 8,05 N 9,33

trouvé : 56,12 8,30 9,51

(S)-(3-Désoxy-1,2:5,6-di-O-isopropylidène- α -D-ribo-

hexofuranose)-3-spiro-2'-oxazolidine (69)

A une solution sous azote de I (1,25 g ; 4,84 mmoles) dans 100 ml de méthanol ajouter du $MgSO_4 \cdot H_2O$ (3 g) et, goutte à goutte, une solution d'éthanolamine (0,385 g ;

6,30 mmoles) dans 20 ml de méthanol. Laisser sous agitation et à reflux pendant 3 heures, puis filtrer et évaporer le solvant.

Une quadruple distillation au four à boules rotatif fournit 0,970 g (3,22 mmoles) de 69.

Rendement : 66,5 %

Sirop $[\alpha]_D^{23}$ 25,2° (c 1,9 éthanol)
ccm : Rf 0,5 (solvant 2)

ir : $\nu_{\max}^{\text{film}}$ 3328 (NH), 1384 et 1375 cm^{-1} (CMe_2)

rmn (^1H) : τ 4,22 (d, 1p, $J_{1,2}$ 3,6 Hz, H-1); 5,70 (dt, 1p, $J_{4,5}$ 8,3 Hz, $J_{5,6a} = J_{5,6b} = 5,5$ Hz, H-5); 5,76 d, 1p, H-2); 5,97 (dd, 1p, $J_{6a,6b}$ 8,8 Hz, H-6a); 5,98 (d, 1p, H-4); 6,1-7,1 (m, 5p, H-6b, $\text{H}_2\text{C}-4'$ et $\text{H}_2\text{C}-5'$); 7,16 (s él., 1p, NH); 8,42, 8,56 et 8,66 (3s, 3, 3 et 6p, CMe_2).

sm : 100 (100), 85 (38), 101 (22), 201 (22), 113 (21), 170 (17), 114 (13), 43 (10), 112 (10), 286 (6)
($\text{M}^+ - \text{Me}^+$) 301 (1) (M^+).

anal. ($\text{C}_{14}\text{H}_{23}\text{O}_6\text{N}$; 301,34)

calculé : C 55,80 H 7,69 N 4,65

trouvé : 55,89 7,72 4,56

(S)-(3-Désoxy-1,2:5,6-di-O-isopropylidène- α -D-ribo-
hexofuranose)-3-spiro-2'-thiazolidine (70)

A une solution, sous azote, de I (1,486 g ; 5,75 mmoles) dans 100 ml de méthanol anhydre ajouter du $\text{MgSO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (5 g) et, goutte à goutte, une solution de thioéthanolamine (0,575 g ; 7,45 mmoles) fraîchement distillé dans 20 ml de méthanol. Porter la solution à reflux pendant 2 heures, puis filtrer la solution et évaporer le solvant.

Une quadruple distillation au four à boules rotatif fournit 1,19 g (3,75 mmoles).

Rendement : 65,5 %

Sirop $[\alpha]_D^{24}$ 40,7° (c 2,2 éthanol)

ccm : Rf 0,6 (solvant 2)

ir : $\nu_{\text{max}}^{\text{film}}$ 3321 (NH), 1381-1372 cm^{-1} (CMe₂)

rmn (¹H) : δ 4,30 (d, 1p, J_{1,2} 3,2 Hz, H-1); 5,33 (d, 1p, H-2); 5,43 (ddd, 1p, J_{4,5} 8,4 Hz, J_{5,6a} 5,4 Hz, J_{5,6b} 5,0 Hz, H-5); 5,82 (d, 1p, H-4); 5,84 (dd, 1p, J_{6a,6b} 8,8 Hz, H-6a); 5,99 (dd, 1p, H-6b); 7,02 (m, 4p, H₂C-4' et H₂C-5'); 8,41, 8,56 et 8,66 (3s, 3, 3 et 6p, CMe₂) .

sm : 100 (100), 85 (35), 101 (20), 217 (19), 130 (15), 129 (12), 43 (10), 60 (10), 61 (8), 242 (6), ... 302 (4) (M⁺ - Me⁺), 317 (2) (M⁺) .

anal. (C₁₄H₂₃O₅NS ; 317,40)

calculé : C 52,98 H 7,30 N 4,41 S 10,10

trouvé : 53,10 7,42 4,44 10,1

(3-Désoxy-1,2:5,6-di-O-isopropylidène- α -D-ribo-hexofuranose)

-3-spiro-2'-benzimidazoline (71)

A une solution du céto-sucre I (5,00 g ; 19,36 mmoles) dans 20 ml de benzène anhydre maintenue sous azote, ajouter de l'O-phénylènediamine (2,2 g ; 20,3 mmoles) dans 10 ml de benzène et 6 g de tamis moléculaire 4 Å . Laisser sous agitation à température ambiante pendant 48 heures.

Après évaporation du solvant, mise en solution du résidu dans de l'éther diisopropylique (20 ml) et de l'hexane (20 ml), puis filtration, une évaporation lente d'environ la moitié de la solution à 4° fournit l'imine 78 (décrite plus loin) (1,7 g).

La solution-mère évaporée, reprendre le résidu avec 30 ml de méthanol absolu. Après adjonction de $\text{MgSO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (3 g) et de phénylènediamine (1 g), la solution est refluxée sous azote pendant 2 heures.

Après évaporation du solvant et chromatographie sur colonne (solvant : éther-hexane 1:1), on obtient le spiro-sucré 71 (3,67 g).

Rendement global : 79,5 %

Ce dernier produit peut être recristallisé sous azote dans 15 ml d'éther diisopropylique et 15 ml d'hexane, après évaporation lente de la moitié du solvant à 4°.

F : 161,5-163,5° $[\alpha]_D^{25}$ 163° (c 0,6 chloroforme)

ccm : Rf 0,40 (solvant 1)

uv : $\lambda_{\text{max}}^{\text{hexane}}$ 211 (28000)

ir : $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ 3387 et 3327 (NH), 1605 (Ar), 1383 et 1371 cm^{-1} (CMe_2)

rmn (^1H) : τ 3,25-3,55 (m, 4p, Ar); 4,15 (d, 1p, $J_{1,2}$ 3,75 Hz, H-1); 5,47 (ddd, 1p, $J_{4,5}$ 3,3 Hz, $J_{5,6a}$ et $J_{5,6b}$ 7,0 Hz, H-5); 5,73 (d, 1p, H-2); 5,89 (d, 1p, H-4); 5,5 et 5,7 (2s él., 2p, 2x NH); 5,85-6,00 (m, 2p, $\text{H}_2\text{C}-6$); 8,45, 8,62 et 8,70 (3s, 3, 3 et 6p, CMe_2).

sm : 100 (100), 247 (68), 147 (63), 159 (38), 348 (33) (M^+), 148 (29), 85 (27), 233 (17), 143 (17), 333 (11) ($\text{M}^+ - \text{Me}$.)

anal.° ($\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{O}_5\text{N}_2$; 348,40)

calculé : C 62,06 H 6,94 N 8,04

trouvé : 61,90 6,91 8,18

(S)-(3-Désoxy-1,2:5,6-di-O-isopropylidène- α -D-ribo-hexo-furanose)-3-spiro-2'-benzoxazoline (72)

A une solution, sous azote, de I (0,954 g ; 3,69 mmoles) dans 20 ml de méthanol absolu ajouter du $\text{MgSO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (3 g)

puis une solution d'o-aminophénol (0,565 g ; 5,18 mmoles) dans 20 ml de méthanol. Laisser à reflux pendant 3 heures, puis filtrer et évaporer le solvant.

Une chromatographie du résidu par c.c.p. fournit 0,843 g (2,41 mmoles) de 72 .

Rendement : 65,5 %

F : 110,5-111,5° α_D^{28} 137° (c 0,7 éthanol)

ccm : Rf 0,65 (solvant 1)

uv : $\lambda_{\max}^{\text{EtOH}}$ 214 (21000)

ir : $\nu_{\max}^{\text{KBr}}$ 3300 (NH), 1623 et 1602 (Ar), 1382 et 1374 cm^{-1} (CMe₂)

rmn (¹H) : τ 3,15-3,32 (m, 4p, Ar); 4,07 (d, 1p, J_{1,2} 3,8 Hz, H-1); 5,42 (s él., 1p, NH); 5,59 (ddd, 1p, J_{4,5} 4,4 Hz, J_{5,6a} 5,5 Hz, J_{5,6b} 6,8 Hz, H-5); 5,61 (d, 1p, H-2); 5,77 (d, 1p, H-4); 5,86 (dd, 1p, J_{6a,6b} 8,4 Hz, H-6a); 5,99 (dd, 1p, H-6b); 8,42 , 8,57 , 8,67 et 8,72 (4s, 4x3p, CMe₂) .

sm : 349 (100) (M⁺), 334 (53) (M⁺ - Me⁺), 218 (47), 160 (43), 100 (43), 85 (41), 146 (27), 162 (21), 132 (19) .

anal. (C₁₈H₂₃O₆N ; 349,39)

calculé : C 61,88 H 6,64 N 4,01

trouvé : 62,01 6,67 4,15

(S)-(3-Désoxy-1,2:5,6-di-O-isopropylidène- α -D-ribo-hexo-
-furanose)-3-spiro-2'-benzothiazoline (73)

A une solution, sous azote, du cétosucre I (2,160 g ; 8,36 mmoles) dans 30 ml de méthanol absolu ajouter du MgSO₄.H₂O (5 g) et, goutte à goutte, une solution d'o-aminothiophénol (1,35 g ; 10,8 mmoles) fraîchement distillé dans 10 ml de méthanol. Laisser sous agitation à reflux pendant une heure.

Après filtration, puis évaporation du solvant, une chromatographie (c.c.p.) fournit 73 (2,26 g) .

Rendement : 74 % environ.

On obtient 73 à l'état pur après cristallisation (solvant : éther-hexane 1:2) : 1,70 (55,5 %).

F : 164-165° α_D^{27} 76° (c 0,4 éthanol)

ccm : Rf 0,80 (solvant 1)

uv : $\lambda_{\max}^{\text{EtOH}}$ 218 (16800)

ir : $\nu_{\max}^{\text{KBr}}$ 3332 (NH), 1585 (Ar), 1381 et 1371 cm^{-1} (CMe₂)

rmn (¹H) : τ 2,85-3,35 (m, 4p, Ar); 4,21 (d, 1p, J_{1,2} 3,5 Hz, H-1); ~5,32 (s él., 1p, NH); 5,33 (d, 1p, H-2); 5,40 (ddd, 1p, J_{4,5} 4,8 Hz, J_{5,6a} et J_{5,6b} 5,9 Hz, H-5); 5,75 (d, 1p, H-4); 5,90 (m, 2p, H₂C-6); 8,42 , 8,58 , 8,69 et 8,70 (4s, 4x3p, CMe₂) .

sm : 100 (100), 365 (29)(M⁺), 85 (24), 265 (15), 176 (15), 101 (12), 165 (10), 177 (9), 164 (8), 234 (7) 350 (6)(M⁺ - Me⁺) .

anal. (C₁₈H₂₃O₅NS ; 365,45)

calculé : C 59,16 H 6,34 N 3,83 S 8,77

trouvé : 59,00 6,45 4,04 8,75

(3-Désoxy-1,2:5,6-di-O-isopropylidène- α -D-ribo-hexofura-
-nose)-3-spiro-2'-(2',3'-dihydro-4'-méthyl-1'-H-benzo[b/-
1,4-diazépine) (74)

A une solution, sous azote, de 2 (0,089 g ; 0,30 mmole) dans 25 ml de méthanol absolu ajouter du MgSO₄.H₂O (3 g) et une solution de phénylènediamine (0,094 g ; 0,87 mmole) dans 40 ml de méthanol absolu.

Après 36 heures à 50 degrés sous agitation, évaporer le solvant, et reprendre le résidu à l'éther.

Une chromatographie (c.c.p.) fournit 74 (0,090 g).

Rendement : 77 %

L'échantillon analytique est obtenu après chromatographie en phase liquide sous basse pression (c.l.b.p.) .

Sirop / $\alpha_D^{26} 351^0$ (c 0,5 éthanol)
ccm : Rf 0,40 (solvant 1)

uv : $\lambda_{\max}^{\text{EtOH}}$ 217 (17700); 241 (7650), 318 (2650)

ir : $\nu_{\max}^{\text{CHCl}_3}$ 3370 (NH), 1640 (C=N), 1597 (Ar), 1382
et 1374 cm^{-1} (CMe₂)

rmn (¹H) : τ 2,80-3,35 (m, 4p, Ar); 4,19 (d, 1p, J_{1,2}, 3,4 Hz, H-1); 5,41 (d, 1p, H-2); 5,67 (ddd, 1p, J_{4,5} 8,6 Hz, J_{5,6a} 5,8 Hz, J_{5,6b} 6,0 Hz, H-5); 5,85 (dd, 1p, J_{6a,6b} 8,0 Hz, H-6a); 6,12 (dd, 1p, H-6b); 6,23 (d, 1p, H-4); 7,25 (m, 2p, J 13,3 Hz, H₂C-3'); 7,62 (s, 3p, CH₃); 8,44 , 8,65 , 8,70 et 8,83 (4s, 4x3p, CMe₂)

sm : 100 (100), 188 (67), 388 (40)(M⁺), 101 (16), 85 (15), 84 (13), 273 (12), 86 (11), 373 (10)(M⁺ - Me⁺), 59 (10).

anal. : (C₂₁H₂₈O₅N₂ ; 388,47)

calculé : C 64,93 H 7,27 N 7,21

trouvé : 65,04 7,40 7,24

(3-Désoxy-1,2:5,6-di-O-isopropylidène- α -D-ribo-hexofura-
-nose)-3-spiro-2'-(2',3'-dihydro-4'-méthyl-1'-H-benzo/b/-
1,4-oxazépine) (75)

A une solution de 2 (0,985 g ; 3,30 mmoles) dans 30 ml de méthanol absolu ajouter, sous azote, l'q-aminophénol (0,400 g ; 3,67 mmoles) dans 50 ml de méthanol absolu et du MgSO₄.H₂O (5 g).

Laisser sous agitation et sous azote à reflux pendant 12 heures. Filtrer, puis évaporer le solvant.

Reprendre le résidu avec 3 portions de 40 ml d'éther.

Après évaporation du solvant, une chromatographie sur

colonne fournit 75 (1,10 g), un produit presque pur.

Rendement : environ 85 % .

L'échantillon analytique est obtenu après chromatographie en phase liquide sous basse pression (c.l.b.p.). (rendement final 55 à 57 %).

Sirop α_D^{25} 265° (c 0,7 éthanol)

ccm : Rf 0,45 (solvant 1)

uv : $\lambda_{\max}^{\text{EtOH}}$ 213 (13500); 277 (2600), 287 (2600)

ir : $\nu_{\max}^{\text{film}}$ 1640 (C=N), 1598 et 1570 (Ar), 1383 et 1372 cm^{-1} (CMe₂)

rmn (¹H) : τ 2,7-3,05 (m, 4p, Ar); 4,09 (d, 1p, J_{1,2} 3,6 Hz, H-1); 5,44 (d, 1p, H-2); 5,52 (ddd, 1p, H-5); 5,87 (dd, 1p, J_{5,6a} 5,8 Hz, J_{5,6b} 5,5 Hz, H-6a); 6,09 (dd, 1p, H-6b); 6,13 (d, 1p, H-4); 7,13 (m, 2p, H₂C-3'); 7,59 (s, 3p, CH₃); 8,45 , 8,66 , 8,78 (3s, 3, 6 et 3p, CMe₂) .

sm : 83 (100), 85 (60), 43 (60), 198 (39), 59 (32), 389 (26)(M⁺), 101 (22), 134 (15), 283 (13), 374 (9) (M⁺ - Me⁺) .

anal. (C₂₁H₂₇O₆N ; 389,45)

calculé : C 64,77 H 6,99 N 3,60

trouvé : 64,67 7,12 3,79

(3-Désoxy-1,2:5,6-di-O-isopropylidène- α -D-ribo-hexofura-
-nose)-3-spiro-2'-(2',3'-dihydro-4'-méthyl-1'-H-benzo/b/-
1,4-thiazépine (76)

A une solution, sous azote, de 2 (0,267 g ; 0,895 mmole) dans 30 ml de méthanol absolu ajouter du MgSO₄.H₂O (5 g) et de l'g-aminothiophénol, fraîchement distillé, en solution dans du méthanol absolu (30 ml).

Laisser à 60° sous agitation pendant 24 heures, puis évaporer le solvant après filtration.

Après lavage du résidu avec une solution aqueuse (pH=2), une chromatographie sur couche mince fournit 76 (0,231 g). Rendement : environ 63 %.

L'échantillon analytique est obtenu après chromatographie en phase liquide sous basse pression (c.l.b.p.).

Sirop $[\alpha]_D^{23} 541^{\circ}$ (c 1,2 éthanol)

ccm : Rf 0,50 (solvant 1)

uv : $\lambda_{\max}^{\text{EtOH}}$ 220 (9000); 259 (5850)

ir : $\nu_{\max}^{\text{CHCl}_3}$ 1639 (C=N), 1599 (Ar), 1382 et 1375 cm^{-1} (CMe₂)

rmn (¹H) : τ 2,4-3,1 (m, 4p, Ar); 4,20 (d, 1p, J_{1,2} 3,4 Hz, H-1); 5,21 (d, 1p, H-2); 5,41 (ddd, 1p, J_{5,6a} 6,1 Hz, J_{5,6b} 6,5 Hz, J_{4,5} 8,1 Hz, H-5); 5,84 (dd, 1p, J_{6a,6b} 8,4 Hz, H-6a); 6,13 (dd, 1p, H-6b); 6,23 (d, 1p, H-4); 7,28 (m, 2p, J 12,4 Hz, H₂C-3'); 7,57 (s, 3p, CH₃); 8,46 , 8,63 , 8,82 et 8,92 (4s, 4x3p, CMe₂) .

sm : 135 (100), 101 (98), 198 (82), 140 (36), 248 (33), 43 (27), 205 (25), 97 (22), 108 (21), 125 (20).... 405 (17)(M⁺) .

anal. (C₂₁H₂₇O₅NS ; 405, 51)

calculé : C 62,20 H 6,71 N 3,45 S 7,91

trouvé : 62,24 6,83 3,57 8,05

(S)(3-Désoxy-1,2:5,6-di-U-isopropylidène- α -D-ribo-hexofu-
-ranose)-3-spiro-2'-((3'S)-méthoxycarbonyl-thiazolidine)

(77)

A une solution de I (1,55 g ; 6,00 mmoles) dans 40 ml de méthanol absolu ajouter, sous azote, du MgSO₄.H₂O (3 g), puis la L-cystéine (1 g), et chauffer à 60° pendant deux heures. Après filtration puis évaporation du solvant, le résidu est repris par une solution étherée de diazométhane

(12 mmoles dans 50 ml d'éther).

Après passage d'un courant d'air et évaporation du solvant, une distillation au four à boules rotatif fournit 77 (1,61 g; 4,29 mmoles).

Rendement : 71,5 %

Une recrystallisation (solvant : éther-hexane 1:3) fournit l'échantillon analytique.

F : 110,5-112° $[\alpha]_D^{23}$ -43° (c 1 éthanol)

ccm : Rf 0,55 (solvant 1)

ir : $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ 3318 (NH), 1756 (CO), 1383 et 1373 cm^{-1} (CMe₂)

rmn (¹H) : τ 4,31 (d, 1p, J_{1,2} 3,0 Hz, H-1); 5,39 (d, 1p, H-2); 5,48 (ddd, 1p, J_{4,5} 8,8 Hz, J_{5,6a} 5,3 Hz,

J_{5,6b} 4,6 Hz, H-5); 5,78-6,12 (m, 4p, H-4, H₂C-6, H-4'); 6,23 (s, 3p, CH₃ de l'ester); 6,65 et 7,10 (m et t, 3p, H₂C-5' et NH); 8,42, 8,51 et 8,66 (3s, 3, 3 et 6p, CMe₂) .

sm : 100 (100), 275 (35), 289 (29), 189 (29), 188 (27), 101 (27), 85 (25), 43 (20), 202 (14), 201 (14), ... 375 (9)(M⁺), 360 (8)(M⁺- Me⁺) .

anal. : (C₁₆H₂₅O₇NS ; 375,44)

calculé : C 51,19 H 6,71 N 3,73 S 8,54

trouvé : 51,27 6,79 3,82 8,60

3-Désoxy-1,2:5,6-di-O-isopropylidène-3-(ortho-aminophényl)

imino- α -D-ribo-hexofuranose (78)

Obtenu selon la méthode décrite pour le composé 71

F : 105-108° $[\alpha]_D^{26}$ 926° (c 1,6 éthanol)

ccm : Rf 0,42 (solvant 1)

uv : $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ 230 (7950); 208 (7400), 347 (2400)

ir : $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ 3415 et 3318 (NH), 1673, 1620 et 1588 (C=N et Ar), 1383 et 1376 cm^{-1} (CMe₂)

rmn (^1H) : τ 2,73-3,05 et 3,17-3,4 (2m, 2x2p, Ar); 4,02 (d, 1p, $J_{1,2}$ 4,0 Hz, H-1); 5,07 (dd, 1p, $J_{2,4}$ 0,7 Hz, $J_{4,5}$ 3,1 Hz, H-1); 5,33 (dd, 1p, H-2); 5,37 (ddd, 1p, $J_{5,6a}$ 6,0 Hz, $J_{5,6b}$ 7,8 Hz, H-5); 5,74 (dd, 1p, H-6a); 5,92 (dd, 1p, $J_{6a,6b}$ 8,0 Hz, H-6b); 8,41 , 8,56 et 8,62 (3s, 3,3 et 6p, CMe_2) .

sm : 100 (100), 147 (46), 85 (35), 108 (27), 159 (26), 161 (25), 101 (23), 59 (22), 160 (21), 148 (21), ... 348 (13)(M^+), 333 (9)($\text{M}^+ - \text{Me}^+$) .

anal. ($\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{O}_5\text{N}_2$; 348,40)

calculé : C 62,06 H 6,94 N 8,04

trouvé : 61,97 7,12 8,19

3'-H-Benzimidazolo/2',3':3,4/(3-aza-3,4-didésoxy-1,2:6,7-di-O-isopropylidène- α -D-ribo-heptopyranose) (79)

Ajouter à une solution de 71 (0,85 g ; 2,44 mmoles) dans 50 ml de chloroforme à 0° C de la triéthylamine (0,4 ml dans 10 ml de chloroforme) et une solution chloroformique de brome (2,5 mmoles). Laisser la solution sous agitation à température ambiante pendant 30 minutes.

Evaporer le solvant sous pression réduite après filtration, et reprendre le résidu par de l'éther (5 ml), puis ajouter de l'éther diisopropylique (10 ml) et de l'hexane (20 ml).

Le benzimidazole 79 cristallise après une lente évaporation des deux tiers du solvant : 0,67 g .

La liqueur-mère chromatographiée sur colonne fournit encore 0,140 g.

Rendement : 95 %

REMARQUE : Le produit 79 se forme aussi spontanément lorsque le composé 71 est chromatographié sur couche mince (c.c.p.) au silicagel suractivé ou est mis en solution dans un solvant acidifié et aéré.

F : 174,5-175,5° / α /_D²⁵ 179° (c 0,7 éthanol)

ccm : Rf 0,75 (solvant 2)

uv : λ _{max}^{EtOH} 243 (7775); 214 (6375), 280,5 (6275), 273,5 (5800)

ir : ν _{max}^{KBr} 1616 et 1526 (imidazole), 1590 (C=C Ar),
1385 et 1371 cm⁻¹ (CMe₂)

rmn (¹H) : τ 1,82-2,84 (m, 4p, Ar); 3,9 (d, 1p, J_{1,2} calc.

4,7 Hz, H-1); 3,92 (d, 1p, H-2); 4,62 (d, 1p, J_{5,6},
3,4 Hz, H-5); 4,87 (ddd, 1p, J_{6,7a} = J_{6,7b} = 6,6 Hz,
H-6); 5,91 (m, 2p, J_{7a,7b} 8,5 Hz, H₂C-7); 8,49 ,
8,55 , 8,58 et 8,78 (4s, 4x3p, CMe₂) .

sm : 130 (100), 84 (83), 86 (50), 101 (43), 103 (35), 76
(22), 59 (12), 47 (12), 43 (10), 131 (9), ... 331
(0,3)(M⁺ - Me⁺), 346 (0,2)(M⁺) .

anal. (C₁₈H₂₂O₅N₂ ; 346,39)

calculé : C 62,42 H 6,40 N 8,09

trouvé : 62,29 6,56 8,30

3-Désoxy-3-(2-amino-1,2-dicyano-éthén-1-yl)imino-

1,2:5,6-di-O-isopropylidène- α -D-ribo-hexofuranose (80)

A une solution de I (0,582 g ; 2,25 mmoles) dans 100 ml de méthanol absolu ajouter du chlorure d'ammonium (3 g) et le diaminomaléonitrile (DAMN) (0,340 g ; 3,15 mmoles) dans 20 ml de méthanol absolu. Laisser sous azote et à reflux pendant 12 heures.

Après évaporation du solvant et chromatographie sommaire du résidu sur des plaques de silicagel hyperactivé, le mélange des produits obtenus est rechromatographié (c.l. b.p.).

On obtient, outre le cétosucre I (0,126 g), les composés 80 (0,073 g) et 81 (0,215 g), ainsi qu'un composé d'oxydation qui a apparemment le même poids moléculaire (s.m.) que 81 de structure non identifiée (0,107 g).

Rendement : 62 %

Poudre amorphe $[\alpha]_D^{21}$ 46,5° (c 0,4 éthanol)
ccm : Rf 0,5 (solvant 1)

uv : $\lambda_{\max}^{\text{EtOH}}$ 331 (10300)

ir : $\nu_{\max}^{\text{KBr}}$ 3330 et 3205 (NH), 2238 et 2205 (C≡N),
1581 (C=C et C=N), 1385 et 1375 cm^{-1} (CMe₂)

rmn (¹H) : τ 3,94 (d, 1p, J_{1,2} 4,4 Hz, H-1); 4,52 (s él.,
2p, NH₂); 4,58 (dd, 1p, J_{2,4} 1,5 Hz, H-2); 5,31 (dd,
1p, J_{4,5} 2,4 Hz, H-4); 5,56 (ddd, 1p, J_{5,6a} = J_{5,6b} =
5,5 Hz, H-5); 5,85-6,01 (m, 2p, H₂C-6); 8,55 , 8,63 ,
8,67 (3s, 6,3 et 3p, CMe₂) .

sm : 101 (100), 105 (23), 43 (11), 333 (8)(M⁺ - Me⁺),
59 (8), 77 (7), 73 (7), 348 (5)(M⁺), 215 (4), 161
(4) .

anal. (C₁₆H₂₀O₅N₄ ; 348,36)

calculé : C 55,17 H 5,79 N 16,08

trouvé : 55,30 5,79 16,14

3-Aza-3-désoxy-3-(2-amino-1,2-dicyano-éthén-1-yl)-

1,2:6,7-di-O-isopropylidène- α -D-ribo-heptopyranos-

-4-ulose (81)

Obtenu comme décrit ci-dessus (composé 80) .

F : 170-176° (décomposition)

$[\alpha]_D^{28}$ 107° (c 2,3 éthanol)

ccm : Rf 0,65 (solvant 2)

uv : $\lambda_{\max}^{\text{EtOH}}$ 299 (11500)

ir : $\nu_{\max}^{\text{CHCl}_3}$ 3350 et 3205 (NH), 2213 (C≡N), 1682 , 1640
et 1615 (CO et C=C), 1380-1370 env. (CMe₂)

rmn (¹H) : τ 3,31 (d, 1p, J_{1,2} 4,5 Hz, H-1); 3,45 (s él.,
2p, NH₂); 4,02 (d, 1p, H-2); 4,89 (d, 1p, J_{5,6} 3,6 Hz,

H-5); 5,14 (ddd, 1p, $J_{6,7a} = J_{6,7b} = 6,25$ Hz, H-6);

5,95 (m, 2p, H_2C-7); 8,50 , 8,56 , 8,58 et 8,67 (4s, 4x3p, CMe_2) .

sm : 101 (100), 233 (64), 264 (61), 43 (31), 349 (29)
 $(M^+ - Me^+)$, 191 (13), 100 (12), 59 (10), 177 (10),
 249 (9) 364 (2)(M^+) .

anal. ($C_{16}H_{20}O_6N_4$; 364,36)

calculé : C 52,74 H 5,53 N 15,38

trouvé : 52,81 5,54 15,51

CHAPITRE VIII

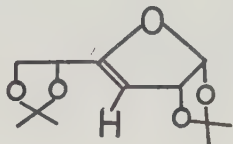
PROPRIETES D' ACETALS D' ENOL A
=====

INSATURATION INTRA-- ET JUXTACYCLIQUE
=====

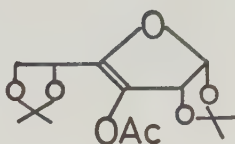
ET REACTIVITE PARTICULIERE D' ALDEHYDES
=====

CONJUGUES DE CE TYPE .
=====

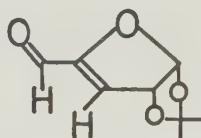
PRINCIPAUX COMPOSES DU CHAPITRE VIII



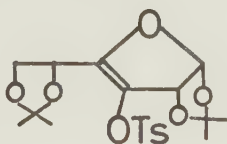
XXI



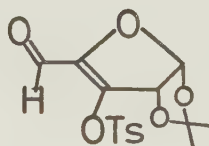
XXII



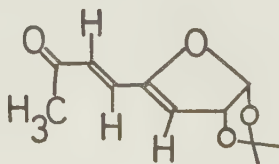
XXIII



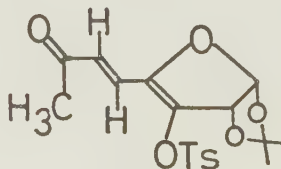
82



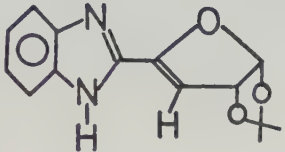
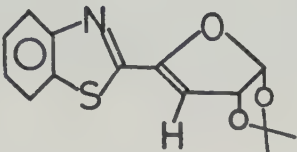
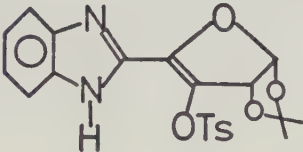
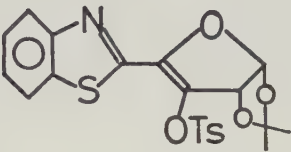
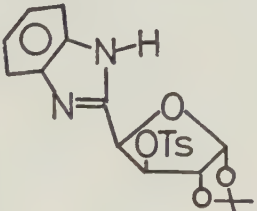
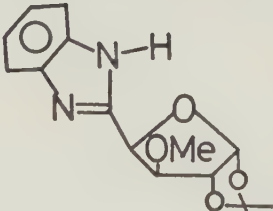
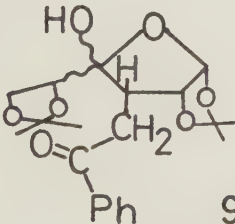
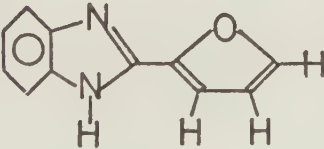
83



84

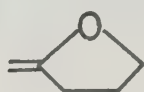


85

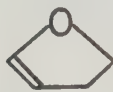
 <u>86</u>	 <u>87</u>
 <u>88</u>	 <u>89</u>
 <u>90</u>	 <u>91</u>
 <u>92</u>	 Voronit[®]

VIII. 1. Généralités

Les éthers et acétals d'énol ont des propriétés assez mal connues. En série furannique, la double liaison peut être exocyclique (type 1) ou endocyclique (type 2).



Type 1

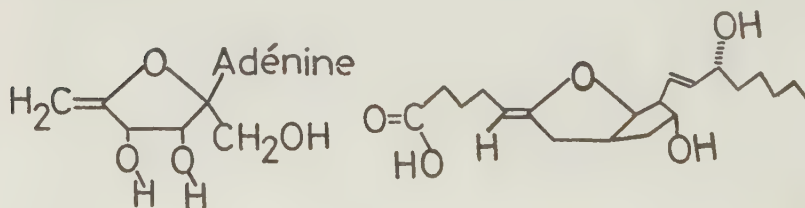


Type 2

Fig. VIII.1.

On peut citer deux exemples de produits naturels du premier type ayant une activité biologique importante, mais dont le mécanisme d'action ne peut encore être expliqué d'une façon satisfaisante aujourd'hui :

--- l'angustmycine A (ou décoyinine) qui possède une activité antibactérienne et antitumorale importante (233)(234)(97) .



Angustmycine A

Prostacycline

Fig. VIII.2.

--- la prostacycline (PGX ou PGI₂), découverte à la fin de 1976, qui est de loin la prostaglandine la plus active et peut-être la plaque-tournante dans le mécanisme de l'inflammation (235)(236) .

À notre avis, l'activité biologique de ces molécules pourrait

bien être due à la réactivité chimique particulière du synthon " éno1 cyclique " que nous étudierons dans ce Chapitre .

L'étude des hydrates de carbone et dérivés au moyen de la r.m.n. du ^{13}C est en plein développement et a été l'objet d'une monographie récente (237).

Cette technique constitue souvent un moyen puissant qui peut permettre de prévoir la réactivité d'une molécule. On sait qu'une double liaison dans un sucre peut être pure de nature, ou bien perturbée dans le cas d'éther d'éno1, acylate d'éno1, acétal d'éno1 ou énamine (238)(239) (240).

En effet, lorsqu'une paire d'électrons n de type π (241) de l'oxygène peut participer à une résonance, on peut s'attendre à une perturbation importante de la densité électro-nique, et donc de la réactivité de cette double liaison. Car, contrairement à ce qui est observé en r.m.n. du proton, l'effet d'anisotropie d'une double liaison, par exemple, est extrêmement faible en r.m.n. du ^{13}C (242) .

Dans le cas d'éther vinylique, par exemple, il a été déterminé une relation linéaire entre le déplacement chimique et la réactivité (243)(244).

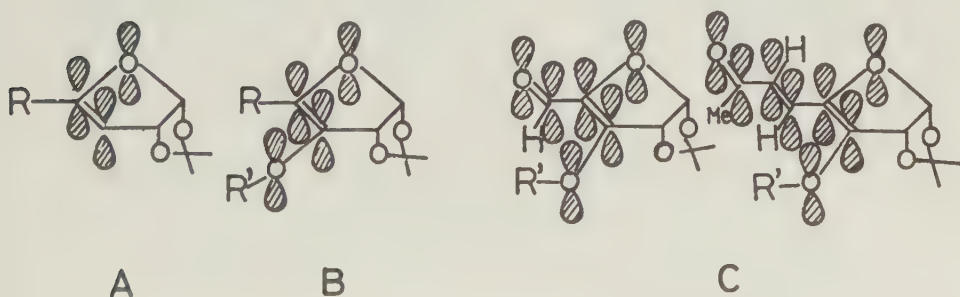


Fig. VIII.3.

Les spectres de r.m.n. du ^{13}C d'acétals d'éno1 de type A ou de type B devraient permettre d'étudier l'effet de l'hétéroatome au niveau des carbones hybridés sp^2 ;

dans le cas de B, on constate que les effets mésomères et inductifs des deux oxygènes agissent respectivement en sens opposés.

Lorsqu'un groupement carbonyle ou énonique est conjugué avec cette double liaison, l'effet résultant vient s'ajouter aux effets précédents (cas de C) .

VIII. 2. Préparation des acétals d'énol =====

Les acétals d'énol insaturés intracycliques sont souvent obtenus dans la Nature par des réactions de β -élimination, à partir d'hétéropolysaccharides, catalysées par différentes enzymes produites par des microorganismes (240).

Les composés furanniques étudiés ici, insaturés en C-3:C-4 ou C-4:C-5 sont obtenus chimiquement de la manière suivante :

--- par élimination en présence d'une base, la molécule de sucre portant en C-3 un bon groupement sortant (fig. VIII.4.).

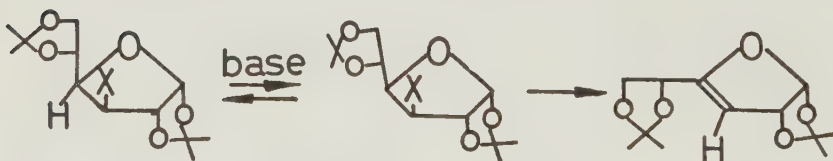


Fig. VIII.4.

--- lorsque le carbone C-4 porte un groupement carbonyle qui rend le proton H-4 plus acide, une base faible et un groupement sortant médiocre suffisent pour que la réaction d'élimination, ici de type E_{1cB} , ait lieu (245) :

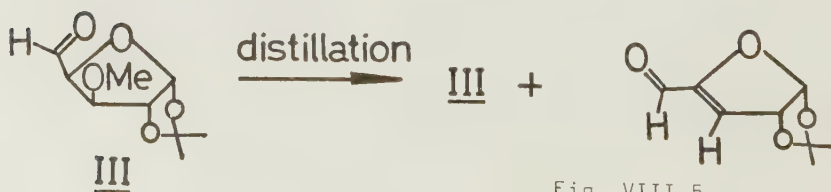


Fig. VIII.5.

--- par addition nucléophile, puis élimination (246) (3)

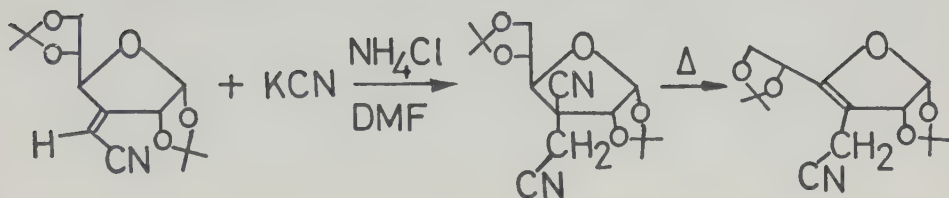


Fig. VIII.6.

--- par réarrangement concerté d'une énone ayant une configuration " cis " : (Chap. II et V)

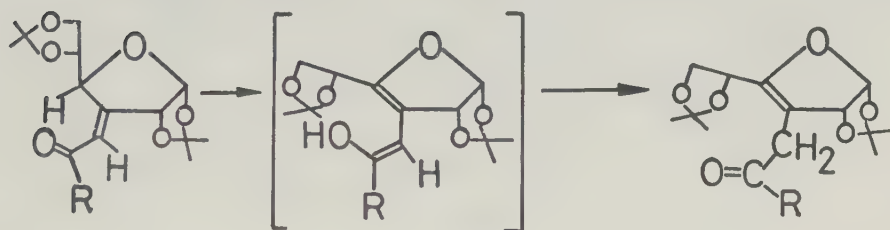


Fig. VIII.7.

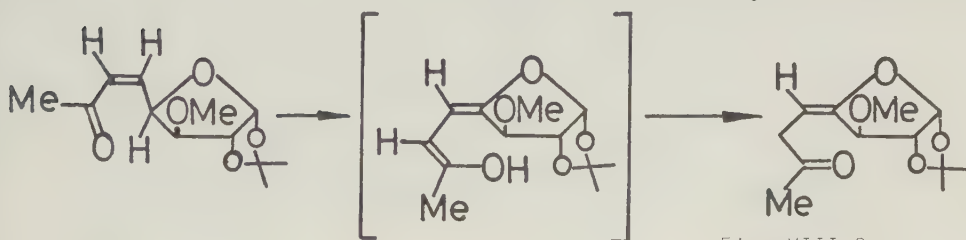


Fig. VIII.8.

--- par acylation ou tosylation de l'énol de la cétone I

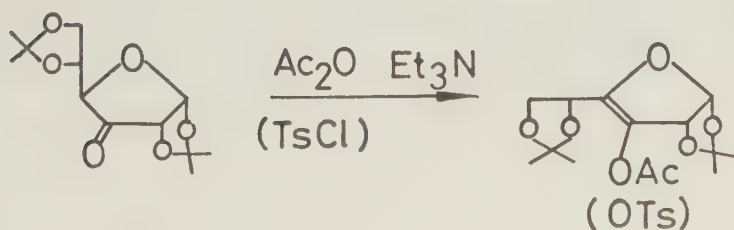


Fig. VIII.9.

VIII. 3. Réactivité des aldéhydes acétals d'énol
=====

conjugués
=====

Alors qu'un système énonique non perturbé subit en général une addition 1,4 du type de Michael lorsqu'il est attaqué par un binucléophile (fig. VIII.10.), ce binucléophile s'additionne exclusivement en 1,2 sur les aldéhydosucres XXIII et 83 (fig. VIII.11.) :

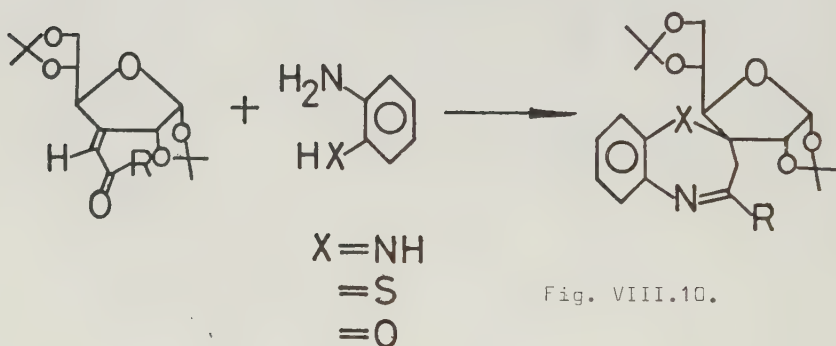


Fig. VIII.10.

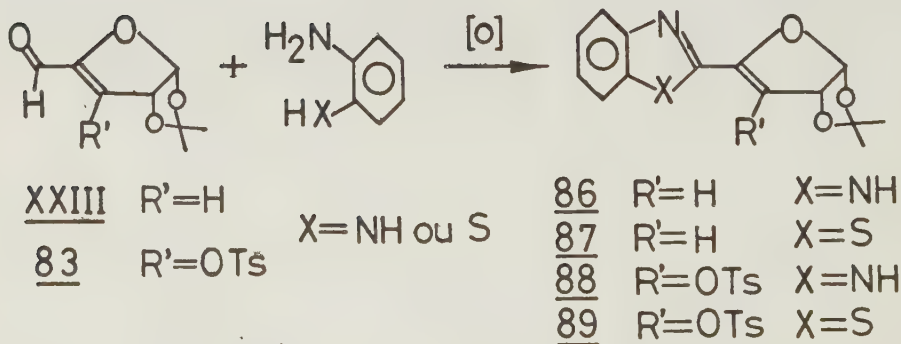


Fig. VIII.11.

... ce qui conduit, après oxydation à l'air, aux benzimidazoles et benzothiazoles 86 à 89 .

VIII. 4. Réactivité et stabilité des acétals d'énol =====

En ce qui concerne la stabilité de ces molécules, le principe de Brown (37), modifié (38) à (40), prévoit qu'une double liaison juxtacyclique est plus stable dans les cycles à cinq qu'à six atomes, tandis que l'inverse est vrai pour les doubles liaisons intracycliques. Cependant, dans les deux séries, le composé à double liaison intracyclique est favorisé (fig. VIII.12.) :

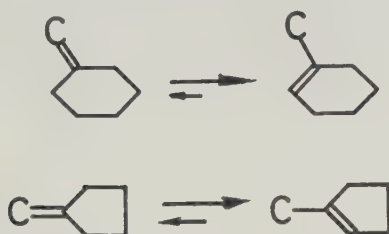


Fig. VIII.12

Les réactions de la Figure VIII.12. peuvent être illustrées par les réactions de déconjugaison décrite au Chapitre V ou celles catalysées par les bases (fig. VIII.13.). Dans ce dernier exemple, la destabilisation due à la déconjugaison est, semble-t-il, totalement compensée par la résonance de l'acétal d'énol obtenu.

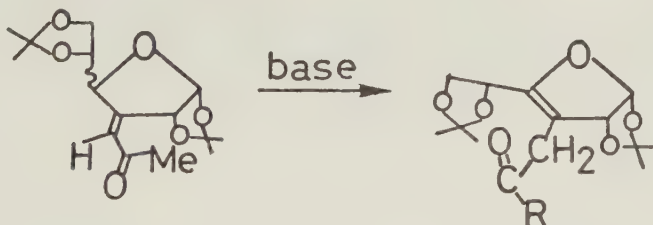


Fig. VIII.13.

Dans le cas de sucres énoyliques cycliques, la règle de Brown est généralement admise (240) ; dans le cas des furannoses étudiés ici, la participation de l'oxygène à la résonance est a priori un facteur stabilisant et favorable, de même que la diminution de la compression stérique.

Or, l'instabilité de certains de ces composés est connue : des acétals d'énol conjugués se dimériseraient ou polymériseraient, le monomère conjugué se comportant comme un dérivé acrylique (247).

Les aldéhydosucres XXIII et 83 n'ont cependant pas un caractère acrylique très accentué comme le montrent leurs spectres de r.m.n. du ^{13}C et leurs réactions avec les bi-nucléophiles .

Cependant, en ce qui concerne les additions nucléophiles sur l'aldéhyde XXIII ou un dérivé conjugué, on peut citer l'obtention d'un produit mineur, décrit comme étant l'aldéhydosucre III lors de l'élimination suivante (27) :

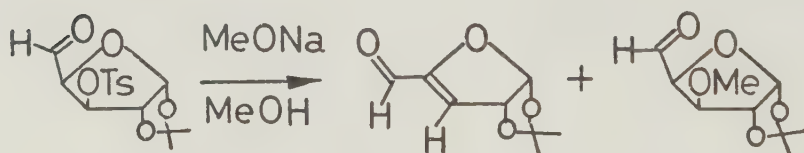


Fig. VIII.14.

Pourtant, un essai personnel de transformation partielle de XXIII en III en solution méthanol-méthanolate a échoué, XXIII ne conduisant qu'à des produits de dégradation.

De même, un mécanisme de réarrangement (fig. VIII.15.) d'une oxime conjuguée est proposé par Weidmann et Schwarz, qui fait intervenir une attaque nucléophile en C-3 en milieu basique (248) ;

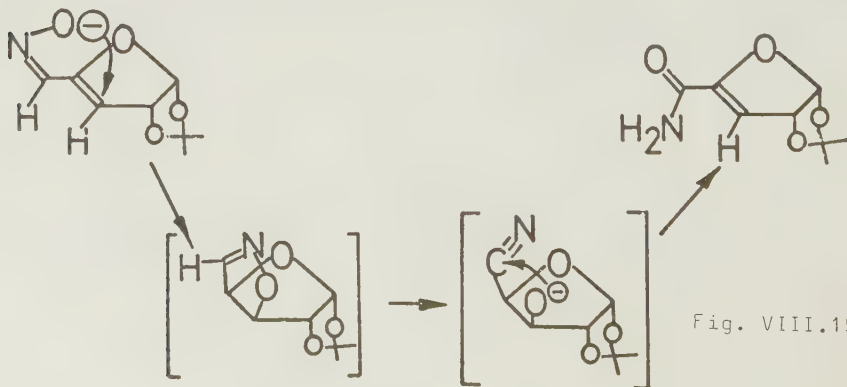


Fig. VIII.15.

Ce mécanisme est à notre avis d'autant moins probable que Scott et coll. (249) (référence citée par Weidmann et coll.), avec un système moins perturbé, n'obtiennent justement pas la cyclisation conduisant à l'isoxazoline.

La fragilité de certains acétals d'énol non conjugués avec un carbonyle peut aussi être expliquée par la présence d'un centre riche en électrons (C-3), sensible aux attaques électrophiles.

Par exemple, le composé 23, en présence d'humidité, se transforme lentement (quelques mois) et complètement à 4 degrés en 92 , un produit dont la configuration en C-4 à l'état cristallin n'est pas établie.

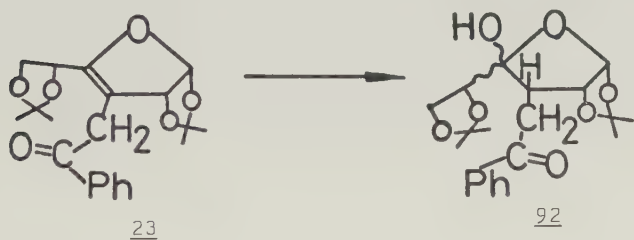
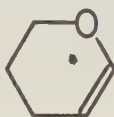
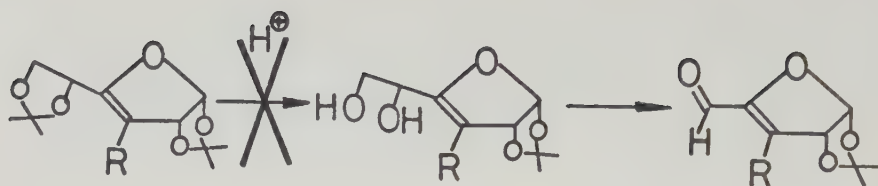


Fig. VIII.16.

On peut rapprocher ce type d'addition de celui que subit le 2,3-dihydro-4 H-pyranne, utilisé pour protéger les fonctions hydroxyles (250).



C'est vraisemblablement cette réaction d'addition électrophile qui ne permet pas, à partir de XXI , 22 ou 23, la synthèse de l'aldéhyde conjugué correspondant, via le produit d'hydrolyse sélective de l'isopropylidène en C-5,C-6 (fig. VII.17.)



R = H

R = CH₂R'

Fig. VIII.17.

Un remplacement isostérique, dans le groupement R, du CH₂ par un oxygène va rendre l'addition électrophile plus difficile.

Dans ce cas, l'hydrolyse en 5,6 est cependant accompagnée par celle de R' (R' = Ac).

Cette réaction, à l'exception de la catalyse, est identique à celle décrite par Meyer zu Reckendorf concernant la dégradation de l'acétate d'énol en milieu basique (34) (35). Cette famille de réactions, vraisemblablement cycliques et plus ou moins concertées, présente à l'état de transition une disposition géométrique adéquate des atomes que l'on peut rapprocher de celle des réactions sigmatropiques du Chapitre V .

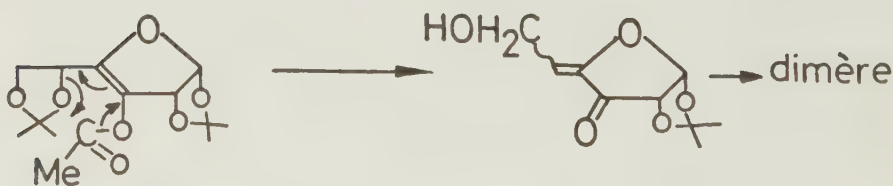


Fig. VIII.18.

Cependant, une réaction concertée thermique de ce type n'a pas lieu en l'absence de catalyseur, au-dessous de 140° dans le DMSO-d₆ : on sait en effet que le blindage du carbonyle par l'oxygène adjacent dans un ester élève la barrière d'énergie des réactions sigmatropiques.

Si R' est un groupement difficilement hydrolysable, l'hydrolyse ménagée de l'isopropylidène en 5,6 est alors possible, de même que la synthèse de l'aldéhyde conjugué correspondant 83 après oxydation periodique.

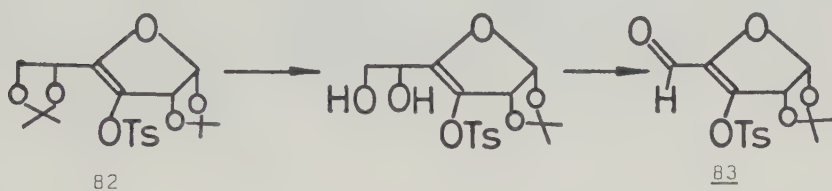
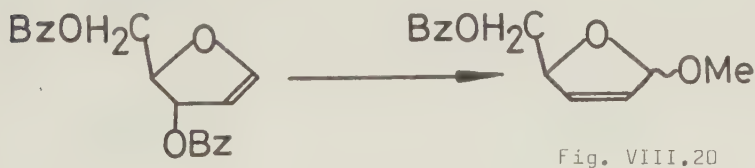


Fig. VIII.19.

Toutefois, la présence d'un groupement -OTs en C-3 donne à la molécule, dans certaines conditions semble-t-il, une fragilité toute particulière et difficilement compréhensible. Alors qu'ils ont pu être isolés sans difficulté sous forme cristalline, les composés 82, 83 et certains dérivés se décomposent à 4° C brusquement, en quelques semaines à l'état cristallin, parfois quelques heures en solution.

Une migration de la double liaison peut aussi être observée lorsque le carbone adjacent à la double liaison porte un groupement sortant (251), (fig. VIII.20.)



On peut citer aussi, par exemple, en série pyranique la synthèse d'analogues de nucléosides par addition d'une chloropurine au glucal (252) (fig. VIII.21.) .

Disons enfin que l'instabilité de certains acétals d'énol

est caractérisée par la possibilité que possèdent ces composés de se transformer en des dérivés furanniques aromatiques stables après une nouvelle élimination, (253).

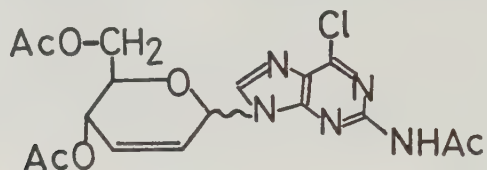


Fig. VIII.21.

VIII. 5. Spectres de r.m.n. du ^{13}C de certains acétals

à double liaison intracyclique et juxtacyclique

Nous avons classé les acétals d'énol en trois catégories différentes. Leurs spectres de r.m.n. du carbone-13 est donné ci-dessous. Les attributions ont été faites en comparant les spectres découplés et off resonance.

VIII. 5.1. Acétals d'énol peu perturbés

Ces acétals d'énol ne portent en C-3 (composés XXI, 22 ou 23), ou en C-5 (composé 53) aucun groupement capable d'intervenir efficacement par effet inductif ou mésomère sur le synthon sus-mentionné.

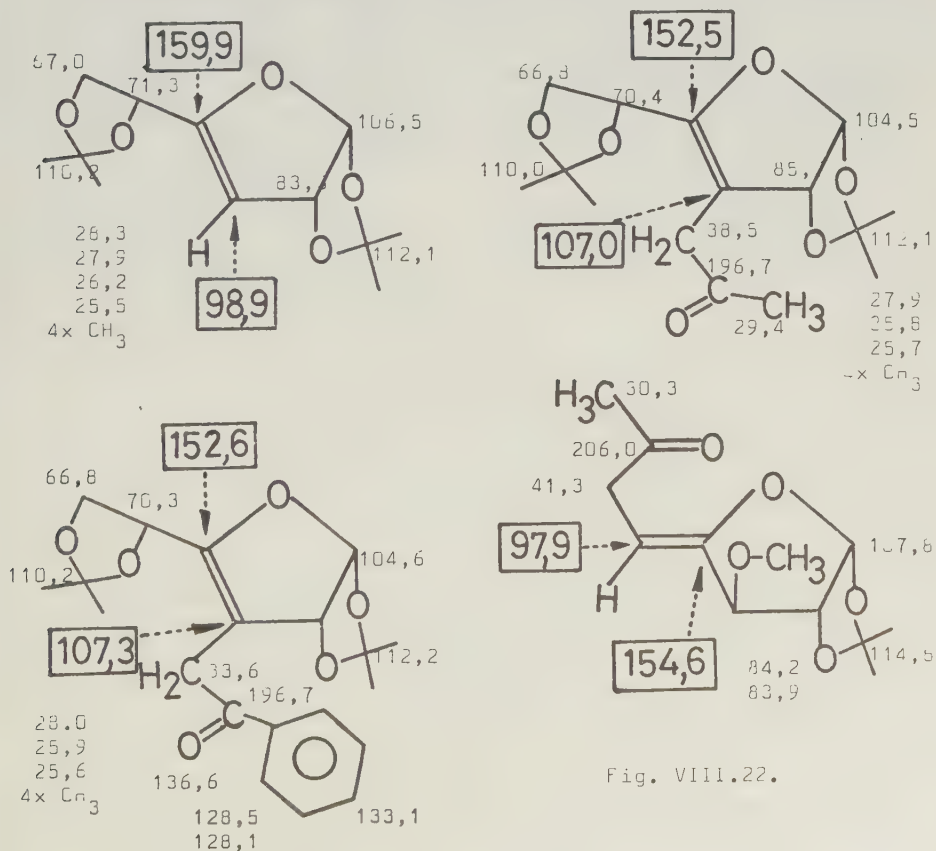


Fig. VIII.22.

Les déblindages des deux carbones de la liaison C=C sont très différents et typiques d'un système non perturbé.

VIII. 5.2. Acétals d'énol perturbés

Dans ce second groupe, le carbone C-3 porte un groupement qui perturbe le synthon acétal d'énol, modifiant la réactivité de celui-ci.

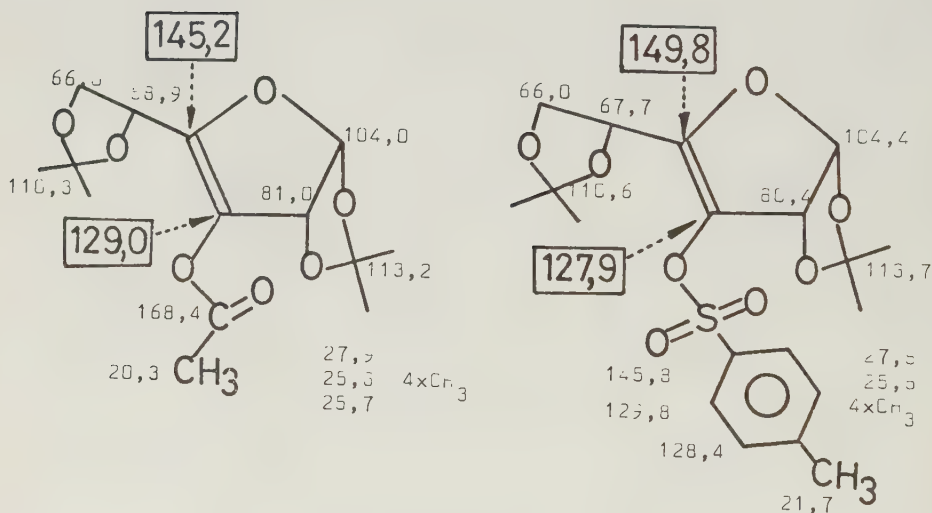


Fig. VIII.23.

VIII. 5.3. Acétals d'énol conjugués

La conjugaison d'un tel synthon avec un carbonyle ou un système énonique est une nouvelle perturbation importante, et la réactivité de ces molécules semble dépendre autant de l'environnement électronique que des facteurs stériques.

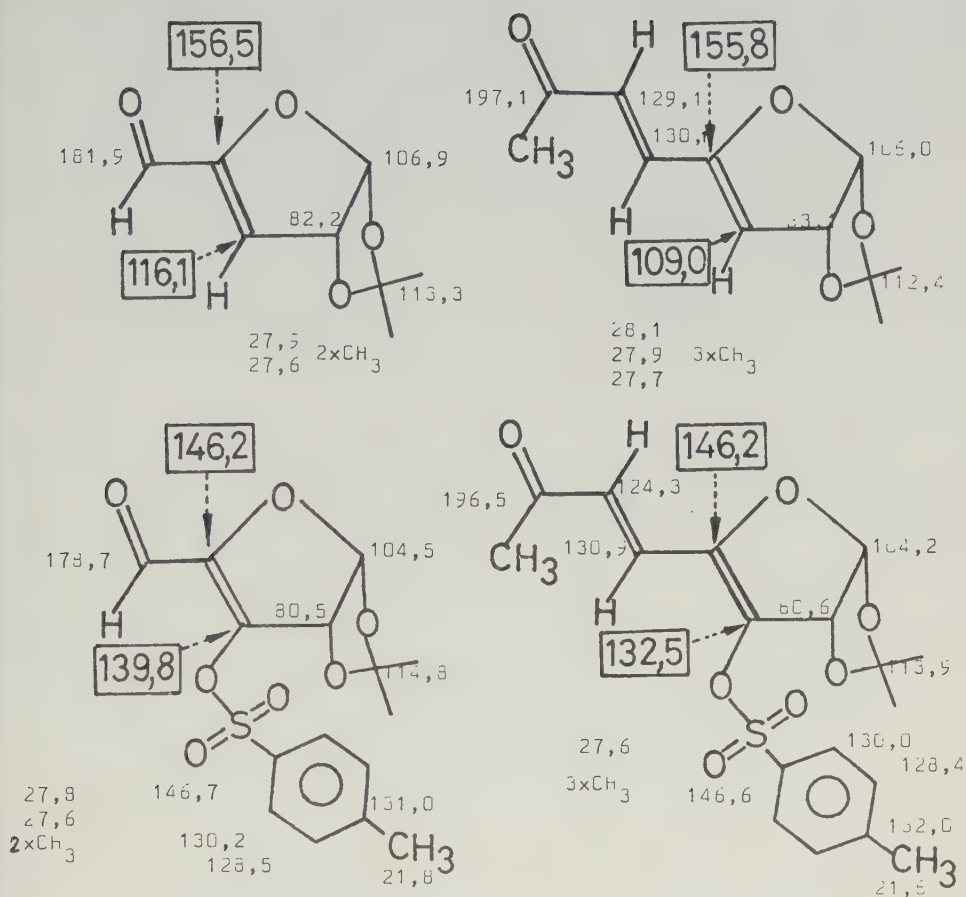


Fig. VIII.24.

Ainsi, la comparaison de ces différents spectres peut être utile pour déterminer l'influence de chaque groupement sur le synthon étudié.

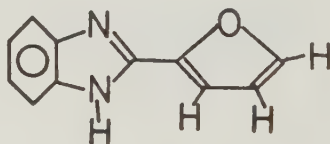
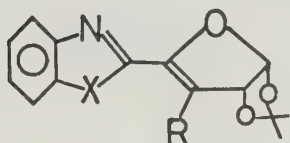
Ces résultats nous paraissent aussi suffisants pour exclure toute participation d'un intermédiaire du type " acétal d'énol " au cours de l'épimérisation qui a lieu pendant la réaction de Wittig (Chapitre II) .

VIII. 6. Les benzimidazoles et analogues

=====

Nous avons vu au paragraphe VIII. 3. que les aldéhydes conjugués à un système acétal d'énol subissent une cyclisation 1,2 avec des binucléophiles de dureté très différentes, le produit intermédiaire s'oxydant spontanément à l'air.

Ces benzimidazoles et benzothiazoles font partie de la même famille que le fuberidazole, un fongicide, vendu par Bayer sous le nom de Voronit[®] (254).



Voronit[®] Fig. VIII.25.

La synthèse de nucléosides et nucléotides de benzimidazoles a été intensément étudiée depuis la découverte que le 5,6-diméthyl(α -D-ribofuranosyl)benzimidazole fait partie de la structure chimique de la vitamine B₁₂ : pour une revue (255) .

Deux autres benzimidazoles 90 et 91 ont été synthétisés à partir de l'aldéhyde correspondant et l'o-phénylènedi-amine. Dans ce cas aussi, la benzimidazoline intermédiaire n'est pas isolable et s'oxyde spontanément à l'air sur le silicagel.

1,2:5,6-Di-O-isopropylidène-3-O-tosyl- α -D-érythro-
-hex-3-éno-furanose (82)

A une solution du cétosucre I (2,00 g ; 7,74 mmoles) dans de la triéthylamine (50 ml) ajouter à 0° du chlorure de p-toluènesulfonyle (2,0 g ; 10,5 mmoles). Agiter 24 heures à 20°, puis ajouter à nouveau du chlorure de tosyle (1,0 g ; 5,75 mmoles) en solution dans de la triéthylamine (25 ml). Après 6 heures, le solvant est évaporé sous pression réduite, et le résidu repris par de l'éther (3 x 50 ml). Aux extraits étherés réunis, concentrés à 30 ml, ajouter 30 ml d'hexane, du charbon actif et filtrer. Par refroidissement du filtrat, il cristallise 2,1 g de 82, et après chromatographie des liqueurs-mères, on obtient encore 0,505 g de 82.

Rendement : 81,5 %

Une recrystallisation (éther-hexane 1:1) fournit l'échantillon analytique.

F : 86,3-88,3° $[\alpha]_D^{23} = -12,5^\circ$ (c 1 chloroforme)
 ccm : Rf 0,65 (solvant 1)

uv : $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ 227 (14550)

ir : $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ 1596 et 1494 (Ar), 1385-1370 cm^{-1} (SO_2 et CMe_2)

rmn (^1H) : τ 2,18 et 2,63 (2m, 2x2p, Ar); 4,02 (d, 1p, $J_{1,2}$ 5,4 Hz, H-1); 4,94 (d, 1p, H-2); 5,40 (t, 1p, $J_{5,6a} \cong J_{5,6b} \cong 6,3$ Hz, H-5); 6,16 (d, 2p, $\text{H}_2\text{C}-6$); 7,53 (s, 3p, $\text{Me}-\text{Ar}$); 8,53 , 8,55 , 8,60 et 8,67 (4s, 4x3p, CMe_2) .

sm : 101 (100), 91 (21), 43 (20), 155 (13), 59 (12), 257 (9), 85 (9), 71 (8), 55 (7), 102 (7) 397 (3)
 ($\text{M}^+ - \text{Me}^+$), 412 (1) (M^+) .

anal. ($\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{O}_5$; 412,46)

calculé : C 55,33 H 5,87 S 7,77

trouvé : 55,38 5,99 7,80

1,2-O-Isopropylidène-3-O-tosyl- α -D-glycéro-pent-3-éno-
-dialdo-1,4-furanose (83)

Une solution de 82 (4,50 g ; 11,40 mmoles) dans un mélange (250 ml) méthanol-eau (4:1) est amené à pH 2 (HCl), puis maintenu à 63° pendant 12 heures. Le milieu réactionnel neutralisé (NaHCO₃) est évaporé à sec, et le résidu extrait par de l'éther (100 ml), puis du chloroforme (100 ml). Les extraits organiques, séchés (MgSO₄), sont évaporés à sec, et le résidu repris par 30 ml de t-butanol. Ajouter à cette solution et à 0° une solution aqueuse de périodate de sodium (2,6 g ; 12,2 mmoles) en maintenant le milieu neutre par adjonction d'une solution saturée de bicarbonate de sodium.

Après 30 minutes à 4°, puis à température ambiante, la solution est évaporée à sec, et le résidu extrait par du chloroforme (5x10 ml). Les extraits chloroformiques lavés, puis séchés, abandonnent par évaporation du solvant 2,73 g de 83.

Rendement : 70,5 %

F : 136,7-137,7° α_D^{25} - 10,5° (c 1,3 chloroforme)
 ccm : Rf 0,5 (solvant 1)

uv : $\lambda_{\max}^{\text{EtOH}}$ 226 (15150)

ir : $\nu_{\max}^{\text{KBr}}$ 1684 (C=O), 1640 (C=C), 1574 et 1460 (Ar),
 1390-1375 cm⁻¹ (SO₂ et CMe₂)

rmn (¹H) : τ 0,72 (s, 1p, H-5); 2,14 et 2,60 (2m, 2x2p, Ar); 3,92 (d, 1p, J_{1,2} 5,3 Hz, H-1); 4,66 (d, 1p, H-2); 7,51 (s, 3p, Me-Ar); 8,53 et 8,56 (2s, 2x3p, CMe₂).

sm : 155 (100), 91 (88), 71 (20), 99 (18), 157 (18), 312 (16), 59 (14), 156 (14), 43 (14), 185 (13), ...
 340 (6) (M⁺).

anal. (C₁₅H₁₆O₇S ; 340,35)

calculé : C 52,94 H 4,74 S 9,42

trouvé : 53,05 4,86 9,50

(E)-3,5,6,8-Tétradésoxy-1,2-O-isopropylidène- α -D-érythro-
oct-3,5-diéno-1,4-furanos-7-ulose (84)

Une solution de l'aldéhydosucre XXIII (0,288 g ; 1,69 mmole) et de l'ylide (acétyl)méthylènetriphénylphosphorane (0,860 g ; 2,7 mmoles) dans 30 ml de DMF est laissée à température ambiante sous agitation pendant trois heures. Après évaporation du solvant sous pression réduite, une chromatographie sur colonne fournit 84 (0,247 g ; 1,18 mmole) .

Rendement : 69,5 %

Ce composé se dégrade très rapidement à température ambiante. Si la c.c.p. est utilisée, le silicagel ne doit pas être trop activé.

Obtenu à l'état amorphe.

$$[\alpha]_D^{26} = -104^{\circ} \quad (c \ 0,6 \text{ chloroforme})$$

ccm : Rf 0,55 (solvant 1)

uv : $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ 225 (15750), 294 (7650)

ir : $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ 1670 (CO), 1628 et 1588 (C=C), 1383 et 1374 cm^{-1} (CMe₂)

rmn (¹H) : τ 3,06 (d, 1p, J_{5,6} 15,8 Hz, H-5); 3,45 (d, 1p, H-6); 3,85 (d, 1p, J_{1,2} 5,25 Hz, H-1); 4,39 (d, 1p, J_{2,3} 2,7 Hz, H-3); 4,64 (dd, 1p, H-2); 7,71 (s, 3p, C(O)CH₃); 8,57 et 8,61 (2s, 2x3p, CMe₂) .

sm : 181 (100), 49 (90), 153 (78), 137 (57), 110 (54), '97 (48), 95 (39), 81 (27), 210 (25) (M⁺), 195 (24) (M⁺ - Me⁺) .

anal. (C₁₁H₁₄O₄ ; 210,23)

calculé : C 62,85 H 6,71

trouvé : 63,00 6,84

(E)-5,6,8-Tridésoxy-1,2-O-isopropylidène-3-O-tosyl-

α -D-érythro-oct-3,5-diéno-1,4-furanos-7-ulose (85)

Une solution de 83 (0,55 g ; 1,62 mmole) et de l'ylide (acétyl)méthylènetriphénylphosphorane (1,0 g ; 3,14 mmoles) dans 80 ml de chloroforme est laissée sous agitation à température ambiante pendant 48 heures. Le solvant est ensuite évaporé sous pression réduite, et le résidu repris par de l'isopropoxypropane (éther diisopropylique) (3 x 50 ml). Après concentration de la solution et cristallisation de l'oxyde de triphénylphosphine à 4°, puis filtration de celui-ci, le solvant est évaporé.

Une chromatographie sur colonne permet d'isoler 85 (0,565 mg).

Rendement : 91,5 %

F : 97,3-99,0° α_D^{23} - 206,5° (c 1,5 CHCl₃)

ccm : Rf 0,6 (solvant 1)

uv : $\lambda_{\max}^{\text{EtOH}}$ 225 (14600), 308 (9000)

ir : $\nu_{\max}^{\text{KBr}}$ 1668 (CO), 1650-1640 (C=C), 1595 et ~1460 (Ar), 1390-1375 (SO₂ et CMe₂), 1195-1175 cm⁻¹ (SO₂)

rmn (¹H) : τ 2,17 et 2,63 (2m, 2x2p, Ar); 3,47 (d, 1p, J_{5,6} 16 Hz, H-5); 3,67 (d, 1p, H-6); 3,96 (d, 1p, J_{1,2} 5,25 Hz, H-1); 4,72 (d, 1p, H-2); 7,53 (s, 3p, Me-Ar); 7,81 (s, 3p, C(O)CH₃); 8,54 et 8,61 (2s, 2x3p, CMe₂) .

sm : 97 (100), 155 (69), 91 (55), 139 (46), 43 (46), 225 (45), 129 (15), 85 (14), 69 (11), 65 (11), ... 380 (3) (M⁺) , 365 (1) (M⁺ - Me⁺) .

anal. (C₁₈H₂₀O₇S ; 380,42)

calculé : C 56,83 H 5,30 S 8,43

trouvé : 56,78 5,44 8,50

Méthode générale de synthèse des benzimidazoles et
benzothiazoles

A / Benzimidazoles et benzothiazoles conjugués

A une solution de 100 mg d'aldéhydosucre conjugué XXIII ou 83 dans 50 ml d'éthanol absolu ajouter 100 mg de $\text{MgSO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ et 1,2 équivalent de phénylènediamine ou d' o-aminothiophénol, ce dernier fraîchement distillé, dans 20 ml d'éthanol absolu.

Laisser sous azote et sous agitation à 40° pendant deux heures. Ajouter ensuite 500 mg de silicagel fin bien activé et encore 100 ml d'alcool sec (méthanol ou éthanol) et faire passer un courant d'air pendant une heure.

Filter, puis évaporer le solvant sous pression réduite. Sommairement purifié par passage à travers une petite colonne de chromatographie, le produit attendu est obtenu après chromatographie en phase liquide sous basse pression (2 à 5 atm.) (c.l.b.p.) avec un rendement moyen de 45 à 50 % .

Ce benzimidazole ou benzothiazole est instable et doit être conservé à l'abri de l'humidité et à -20°C .

(Aux différents facteurs d'instabilité déjà décrits vient peut-être s'ajouter, pour les dérivés O-tosylés, une fragilité toute particulière due à une catalyse in-tramoléculaire possible par le groupement imidazolyle, un phénomène qui a été particulièrement bien étudié par Bruice (pour une revue : (256)) .

B / Benzimidazoles à sucre saturé

La méthode est identique à celle décrite sous A / .

Les rendements sont compris entre 65 et 80 % de benzimidazole stable, purifié par simple chromatographie sur colonne ou couche mince préparative.

C / Essais d'élimination : transformation de 90 ou 91
en 86

On constate la présence du benzimidazole insaturé 86

dans le milieu réactionnel lorsque le benzimidazole O-to-sylé est ajouté à une solution de méthanolate de sodium (r.m.n.). Etant donné la fragilité du benzimidazole insaturé cette méthode n'a pas retenu plus longtemps notre attention et aucune étude pour amener la réaction à son terme n'a été faite.

Dans les mêmes conditions 91 ne semble pas se transformer facilement en 86.

De plus, l'essai de distillation de 86 au four à boules rotatif à partir de 90 et Na_2CO_3 (méthode identique à celle de notre synthèse de l'aldéhydosucre XXIII) s'est soldé par un échec. Et dans les mêmes conditions 91 distille à $190-200^\circ \text{C}$ sous une pression de 10^{-3} Torr sans qu'il y ait formation détectable de 86.

4-Benzimidazolyl-3-désoxy-1,2-O-isopropylidène- α -D-érythro-tétr-3-éno-furanose (86)

Poudre amorphe $[\alpha]_D^{26} - 7^\circ$ (c 0,5 éthanol)
ccm : Rf 0,25 (solvant 1)

uv : $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ 300 (20250); 207, 238, 243, env. 293, 312,5

ir : $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ 1649 (C=C), 1619 et 1522 (imidazole), 1589 (C=C Ar), 1385 et 1373 cm^{-1} (CMe₂)

rmn (¹H) : τ 2,15-2,80 (m, 4p, Ar); 3,77 (d, 1p, J_{1,2} 5,3 Hz, H-1); 3,82 (d, 1p, J_{2,3} 2,4 Hz, H-3); 4,49 (dd, 1p, H-2); 8,52 (s, 6p, CMe₂) .

sm : 229 (100), 144 (84), 258 (55) (M⁺), 118 (54) (benzimidazole), 143 (38), 171 (33), 200 (28), 201 (27), 243 (17) (M⁺ - Me⁺), 43 (16) .

anal : (C₁₄H₁₄O₃N₂ ; 258,28)

calculé : C 65,11 H 5,46 N 10,85

trouvé : 65,37 5,59 10,82

4-Benzothiazolyl-3-désoxy-1,2-O-isopropylidène- α -D-érythro-tétr-3-éno-furanose (87)

Obtenu comme décrit précédemment : rendement 50,5 %

F : 130-133° $/\alpha_D^{28}$ 23° (c 0,5 éthanol)

ccm : Rf 0,75 (solvant 1)

uv : $\lambda_{\max}^{\text{EtOH}}$ 305 (19400); 248, 252,5 , env. 300 et env. 320

ir : $\nu_{\max}^{\text{CHCl}_3}$ 1656 (C=C), 1638 et 1515 (thiazole), 1578 (C=C Ar), 1388 et 1378 cm^{-1} (CMe₂)

rmn (¹H) : τ 1,84-2,17 et 2,38-2,7 (2m, 2 et 2p, Ar); 3,71 (d, 1p, J_{1,2} 5,1 Hz, H-1); 3,85 (d, 1p, J_{2,3} 2,8 Hz, H-3); 4,49 (dd, 1p, H-2); 8,50 (s, 6p, CMe₂) .

sm : 83 (100), 43 (96), 141 (55), 246 (54), 165 (50), 205 (32), 161 (31), 55 (29), 59 (26), 135 (25) (benzothiazole), ... 275 (14)(M⁺), 260 (7) (M⁺ - Me⁺)

anal. : (C₁₄H₁₃O₃NS ; 275,34)

calculé : C 61,07 H 4,76 N 5,09 S 11,64

trouvé : 61,23 4,84 5,04 11,53

4-Benzimidazolyl-1,2-O-isopropylidène-3-O-tosyl- α -D-érythro-tétr-3-éno-furanose (88)

Rendement : 49 %

Obtenu comme décrit ci-dessus .

Sirop $/\alpha_D^{25}$ - 212,5° (c 0,4 éthanol)

ccm : Rf 0,30 (solvant 1)

uv : $\lambda_{\max}^{\text{EtOH}}$ 307 (13000), 225 (12450); 229, 234, 245, 251, 257, env. 298 et 321

ir : $\nu_{\max}^{\text{CHCl}_3}$ 1620 et 1510 (imidazole), 1598 (C=C Ar), 1390-1360 (SO₂ et CMe₂), 1190-1175 cm^{-1} (SO₂) .

rmn (¹H) : τ 2,00-2,87 (m, 9p, Ar et NH); 3,78 (d, 1p, J_{1,2} 5,3 Hz, H-1); 4,52 (d, 1p, H-2); 7,73 (s, 3p, Me-Ar); 8,52 (s, 6p, CMe₂) .

sm : 43 (100), 45 (28), 57 (27), 205 (20), 273 (15), 61
(13), 220 (13), 130 (11), 56 (11), 55 (11), ... 118
(10) (benzimidazole), 428 (4)(M⁺), 413 (3)(M⁺ - Me⁺) .

anal. (C₂₁H₂₀O₆N₂S ; 428,46)

calculé : C 58,87 H 4,70 N 6,54 S 7,48

trouvé : 59,11 4,85 6,69 7,60

4-Benzothiazolyl-1,2-O-isopropylidène-3-O-tosyl- α -D-érythro-

tétr-3éno-furanose (89)

Obtenu comme décrit ci-dessus : rendement 45 %

solide amorphe $[\alpha]_D^{25} - 201,5^\circ$ (c 0,6 éthanol)

ccm : Rf 0,63 (solvant 1)

uv : $\lambda_{\max}^{\text{EtOH}}$ 224,5 (16950), 316 (15350); 228, 234, 240,
245, 251, 258, env. 310 et env. 330

ir : $\nu_{\max}^{\text{KBr}}$ 1657 (C=C), 1595, 1552 et 1509 (Ar), 1390-
1365 (SO₂ et CMe₂), 1190-1170 cm⁻¹ (SO₂)

rmn (¹H) : τ 1,9-2,9 (m, 8p, Ar); 3,75 (d, 1p, J_{1,2} 5,3
Hz, H-1); 4,40 (d, 1p, H-2); 7,75 (s, 3p, Me-Ar);
8,50 , 8,52 (2s, 2x3p, CMe₂) .

sm : 48 (100), 58 (41), 162 (38), 91 (32), 135 (30) (ben-
-zothiazole), 290 (26), 155 (22), 232 (18), 204 (18),
134 (18), ... 430 (1)(M⁺ - Me⁺), 445 (1)(M⁺) .

anal. (C₂₁H₁₉O₆NS₂ ; 445,52)

calculé : C 56,62 H 4,30 N 3,14 S 14,39

trouvé : 56,73 4,44 3,17 14,3

4-Benzimidazolyl-1,2-O-isopropylidène-3-O-tosyl- α -D-xvlo-

tétrafuranose (90)

Obtenu comme décrit précédemment : rendement 65 % .

solide amorphe $[\alpha]_D^{30} - 19^\circ$ (c 0,7 éthanol)

ccm : Rf 0,25 (solvant 1)

uv : $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ 209 (16350); 227, 274, 281

ir : $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ 1620 et 1540 (imidazole), 1596
(C=C Ar), 1390-1360 (SO₂ et CMe₂), 1190 et
1178 cm⁻¹ (SO₂)

rmn (¹H) : τ 0,43 (s él., 1p, NH); 2,4-3,25 (m, 8p, Ar);
3,86 (d, 1p, J_{1,2} 3,5 Hz, H-1); 4,46 (d, 1p, J_{3,4} 2,8
Hz, H-4); 4,97 (d, 1p, H-3); 5,04 (d, 1p, H-2); 7,74
(s, 3p, Me-Ar); 8,47 et 8,62 (2s, 2x3p, CMe₂) .

sm : 91 (100), 146 (93), 155 (58), 229 (54), 144 (51),
201 (49), 43 (49), 147 (44), 315 (42), 118 (38),
... 430 (26)(M⁺), 415 (11)(M⁺ - Me⁺) .

anal. (C₂₁H₂₂O₆N₂S ; 430,48)

calculé : C 58,59 H 5,15 N 6,51 S 7,45

trouvé : 58,73 5,19 6,46 7,55

4-Benzimidazolyl-1,2-O-isopropylidène-3-O-méthyl- α -D-xylo-
tétrafuranose (91)

Obtenu comme décrit précédemment : rendement 76,5 %

F : 186-187,5° / α _D²³ - 74° (c 0,6 éthanol)

ccm : Rf 0,3 (solvant 1)

uv : $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ 273 (7250), 279,5 (7100), 244 (5500), 212
(5000)

ir : $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ 1618 et 1549 (imidazole), 1587 (C=C Ar),
1384 et 1373 cm⁻¹ (CMe₂)

rmn (¹H) : τ - 0,04 (s él., 1p, NH); 2,43 et 2,80 (2m,
2x2p, Ar); 3,98 (d, 1p, J_{1,2} 3,6 Hz, H-1); 4,36 (d,
1p, J_{3,4} 2,9 Hz, H-4); 5,36 (d, 1p, H-2); 5,81 (d,
1p, H-3); 6,91 (s, 3p, O-CH₃); 8,52 et 8,69 (2s, 2x3p,
CMe₂) .

sm : 146 (100), 147 (67), 148 (64), 85 (58), 59 (36), 84
(33), 118 (27), 290 (27)(M⁺), 160 (24), 132 (16),

.... 275 (9) ($M^+ - Me^+$) .

anal. ($C_{15}H_{18}O_4N_2$; 290,32)

calculé : C 62,06 H 6,25 N 9,65

trouvé : 62,12 6,49 9,66

3-Désoxy-4-hydroxy-1,2:5,6-di-O-isopropylidène-3-phéna-

-cyl- α -D-allo(ou D-talo)-furanose (92)

Obtenu à partir du composé 23, laissé à 4° C en présence d'humidité pendant plusieurs mois.

F : 101-102,5° / α_D^{21} 37° (c 0,5 chloroforme)

ccm : Rf 0,48 (solvant 1)

uv : λ_{max}^{EtOH} 242 (10300)

ir : ν_{max}^{film} 3470 (OH), 1680 (CO), 1597 et 1580 (Ar),
1383 et 1371 cm^{-1} (CMe₂)

rmn (¹H) : τ 2,03 et 2,57 (2m, 2 et 3p, Ar), 4,28 (d, 1p, J_{1,2} 3,8 Hz, H-1); 5,15 (dd, 1p, H-2); 6,0 (m, 3p, H-5, H₂C-6); 6,57 (m, 3p, H₂C-3' et OH); 7,32 (ddd, 1p, J_{2,3} $\cong$ J_{3,3'a} $\cong$ J_{3,3'b} $\cong$ 4,8 Hz, H-3); 8,47 , 8,58 , 8,74 (3s, 3,3 et 6p, CMe₂) .

sm : 219 (100), 105 (86), 101 (68), 43 (43), 277 (36),
59 (19), 220 (13), 363 (12) ($M^+ - Me^+$), 77 (12), 245 (11).

anal. ($C_{20}H_{26}O_7$; 378,43)

calculé : C 63,48 H 6,93

trouvé : 63,45 7,19

C H A P I T R E IX

RESUME ET CONCLUSIONS

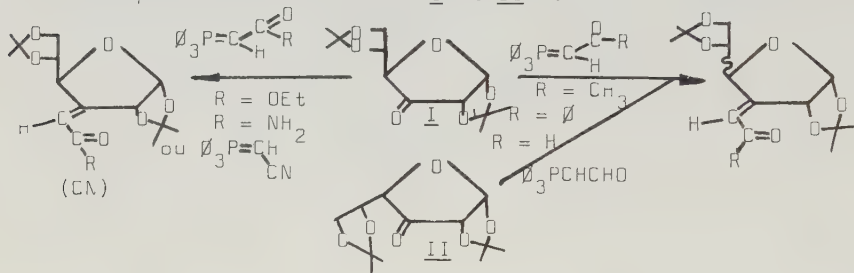
=====

Nous avons étudié dans ce travail différents sujets qui ont un rapport étroit avec la synthèse, les propriétés chimiques ou biologiques et la réactivité de systèmes à carbonyle conjugué.

Dans le Chapitre II, la synthèse de sucres ramifiés à double liaison juxtacyclique ou d'énones conjuguées dérivées d'al-déhydoses nous a donné l'occasion d'étudier la réaction de Wittig des ylides stables carbonylés et de mettre en évidence un phénomène annexe, celui de l'épimérisation provoquée et contrôlée par le phosphorane dans les solvants polaires aprotiques.

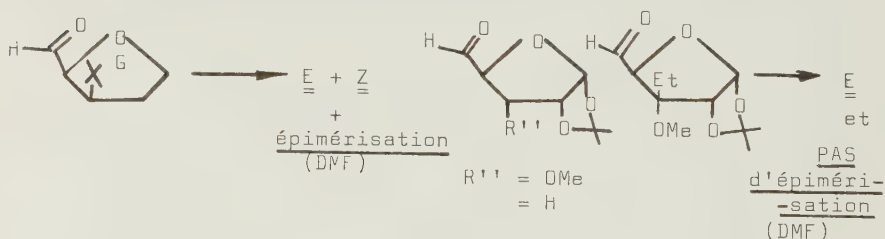
Le phénomène de l'épimérisation pendant la réaction de Wittig est connu depuis quelques années, mais aucune explication satisfaisante n'a été donnée jusqu'à présent. (fig. II.14.). Etant donné leur faible basicité, les ylides stables sont incapables par un mécanisme acide-base classique d'arracher un proton en α d'un carbonyle.

Or, réagissant avec I, les ylides A (R = Me ou Ø) induisent une épimérisation dans le DMF. Mais les ylides B, qui réagissent aussi avec I, ne sont, eux, pas capables de provoquer une épimérisation (ylides B : R = OEt ou NH₂). L'ylide A, (formyl)méthylènetriphénylphosphorane, (R = H) est le seul ylides capable de former les deux sortes d'épimères à partir des céto-sucres I et II .

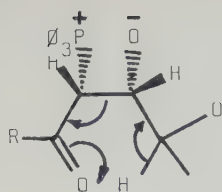


La réaction de l'ylide A (R = CH₃) sur différents aldéhydosucres portant un groupement X (X = OR' ou Cl) qui est en relation "cis" avec le groupe formyle, donne dans tous les solvants une certaine quantité de l'isomère Z et dans les solvants polaires aprotiques un produit d'épimérisation de configuration E .

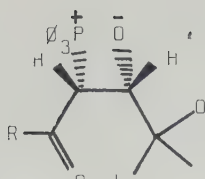
Les aldéhydosucres n'ayant pas de groupement X , à paires d'électrons libres en relation "cis" ne donnent exclusivement, dans tous les solvants, que l'isomère E , et aucune épimérisation n'est décelable



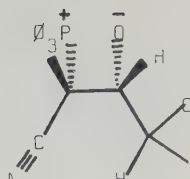
Deux mécanismes cycliques permettant d'expliquer ce phénomène d'épimérisation ont été proposés. Les deux font intervenir l'oxygène du carbonyle de l'ylide au stade de la bétaine (thermodynamique (cas des céto-sucres) et cinétique (cas des aldéhydosucres)) .



R = H , Me , $\emptyset$



R = OEt , NH₂



Toutefois, l'ylide (cyano)méthylènetriphénylphosphorane ne provoque pas d'épimérisation pour des raisons topologiques, et les ylides B (R = OEt ou NH₂) ne sont pas capables d'arracher le proton pour des raisons électroniques.

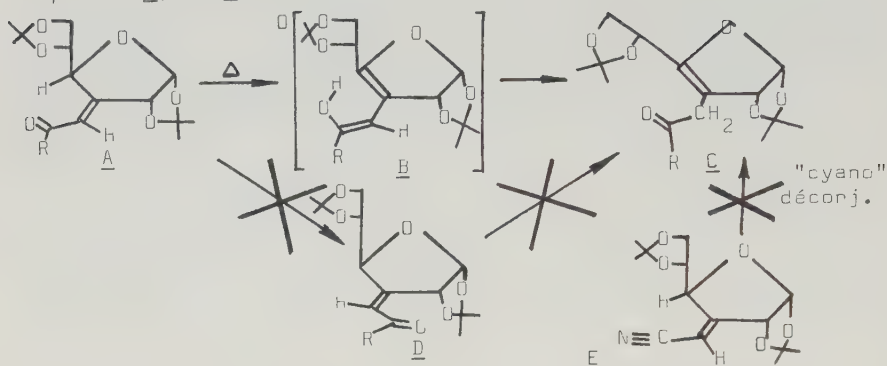
Dans le Chapitre III, des analogues de la showdomycine ont été synthétisés. Trois d'entre eux ont subi un test préliminaire, de même qu'une énone du chapitre II, par le N.C.I. (National Cancer Institut) afin de déterminer leur éventuel effet antitumoral. Si l'un des composés, moins hydro-soluble que les autres n'a aucune action sur les tumeurs leucémiques P388 , les trois autres se sont révélés actifs sur des souris mâles. Tandis que des essais préliminaires sont encore en cours avec le composé 48 (fig. III.18.), son analogue 40 et l'énone 25 ont passé avec succès les tests préliminaires. L'énone 25 vient d'être choisie pour passer une panoplie de tests sur différents types de tumeurs, une série de tests qu'est en train de passer la showdomycine elle-même, un des 500 à 1000 composés choisis chaque année par le N.I.H. (National Institut of Health) après les essais préliminaires.

Au cours du Chapitre V, nous avons mis en évidence et étudié un exceptionnel réarrangement sigmatropique /1,5/ d'un système énonique conjugué.

Les sucres de type A (configuration E) dans lesquels R est un Me ou Ph se transforme en C dans le DMSO (T 60° à 140°).... $\Delta H^* = 19$ Kcal/mole et $\Delta S^* = - 25$ u.e. pour A $\rightarrow$ C (R = Me) .

De plus, aucune isomérisation "cis-trans" A $\leftrightarrow$ D n'a lieu, et l'isomère Z de A (R = Me ou Ph), D, ne se réarrange

pas en C, ni E l'analogue "cyano" de C.

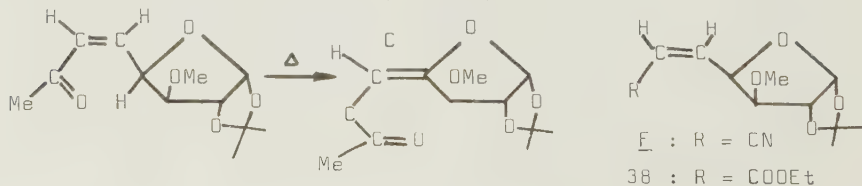


Ces observations montrent une dépendance topographique du phénomène qui est en faveur d'un mécanisme concerté. Cette hypothèse est en accord avec le fait que pour des raisons électroniques, confirmées par les spectres de r.m.n. du ^{13}C , A (avec $\text{R} = \text{NH}_2$ ou OEt) ne se déconjuguent pas dans les mêmes conditions.

La même situation prévaut dans le cas de l'énone Z 24, dérivée d'aldéhydosucre (fraîchement distillée) qui subit une déconjugaison avec des valeurs de $\Delta H^\ddagger$ et $\Delta S^\ddagger$ très proches de celles trouvées pour A $\rightarrow$ C (Tableau V.4. p. 167). Cette étude a été faite dans trois solvants différents, et la déconjugaison s'est révélée être stéréospécifique, puisque seul l'acétal d'énol 52 de configuration E est formé.

L'énone 24 se transforme aussi en 25 (isomérisation "cis-trans") en solution chloroformique, et très rapidement, si elle n'est pas purifiée par distillation.

L'isomère F (analogue "cyano") et le composé 38 (analogue "éthoxycarbonyl") ne subissent ni déconjugaison sigmatropique ni isomérisation "cis-trans" pour des raisons topologiques et électroniques respectivement.



Des calculs MINDO/3, faits par Monsieur Nguyen Xuan Tho, d'un système simple et de l'énone 24 (fig. V.44.), et de leur réarrangement, ont montré la nature concertée du mécanisme et, entre autres choses, l'interaction favorable à l'état de transition, pour 24, des oxygènes O-4 (cycle furannique) et O-3 (fig. V.46.) avec le carbone C-5. Cette interaction du groupe -OMe avec C-5 permet ainsi d'expliquer la facilité observée avec laquelle ont lieu les phénomènes de déconjugaison sigmatropique, isomérisation "cis-trans", et même peut-être l'épimérisation observée pendant la réaction de Wittig (Chap. II).

Au cours du Chapitre VI, nous avons étudié la réactivité du diazométhane avec des dipolarophiles à double liaison juxtacyclique conduisant à la formation de spirosucres. Les différences de régiosélectivité ne dépendent pas du type de dipolarophile activé utilisé puisque la pyrazoline-2 à orientation " normale " devrait être le seul produit formé. En fait, on observe que le dipôle s'additionne dans les deux sens (majorité des cas), l'orientation dite " anormale " étant le plus souvent prépondérante pour les isomères E. Ces derniers, de plus, réagissent extrêmement lentement et incomplètement (plusieurs jours), tandis que l'isomère Z disparaît rapidement en quelques heures. C'est le premier exemple où une différence de configuration du dipolarophile induit une différence de régiosélectivité lors d'une cycloaddition, et ceci parce qu'il existe une grande disparité conformationnelle autour de la liaison C-4:C-5 entre deux isomères géométriques. Dans l'isomère E, le cycle dioxolanne occulte la face exo ou si du cycle furannique, ralentissant la vitesse de réaction et privant l'orientation pour laquelle l'encombrement stérique est le moins grand. Dans le cas des isomères Z, l'encombrement stérique est moins important, et l'orientation dite " normale " est prépondérante, voire exclusive, l'extrémité carbonée du diazométhane étant plus nucléophile que l'autre.

Dans le cas des isomères E, il semble que l'encombrement du groupement acyle joue aussi un rôle et a un effet inverse

Tout se passe comme si le régioisomère favorisé est celui qui peut se transformer en pyrazoline-2 ayant une hybridation sp^2 en C-3' de l'ex-dipolarophile.

Au Chapitre VII, les réactions de binucléophiles sur la cétone I et l'énone 2 nous ont permis de synthétiser des sucres à spirohétérocycle comportant 5 ou 7 atomes. La mise en évidence d'une stéréospécificité identique et absolue de ces réactions nous a permis de proposer un mécanisme qui rend compte du phénomène observé (fig. VII. 14.).

Des réarrangements par oxydation spontanée ont été observés à partir de certains de ces composés, l'hétérocycle s'aromatisant, et le cycle du sucre se transformant en un dérivé " morpholino " par inclusion d'un atome d'azote dans le cycle furannique. Un mécanisme concerté a été proposé pour ce type de réarrangement spontané (fig. VII.9.).

Enfin, au Chapitre VIII, il est décrit certaines propriétés des acétals d'énol à double liaison juxta- et intracycliques. Les spectres de r.m.n. du carbone-13 sont, à ce propos, très utiles pour comprendre les caractéristiques très spéciales de ces composés, leur stabilité et leur réactivité, ainsi que celle d'aldéhydes conjugués de ce type avec des binucléophiles, car la comparaison des déplacements chimiques des différents carbones d'une série de ces produits permet de prévoir l'effet sur la densité électronique locale des systèmes d'électrons π ou n de type π des hétéroatomes .

Ce travail nous a permis de souligner l'intérêt que peut avoir l'étude de réactions bien connues sur des molécules ayant un haut degré de chiralité.

Et certains " descendants " ramifiés du " Grand-père Glucose " illustrent dans ce travail l'intérêt évident que peut aussi avoir l'étude de l'activité biologique de certains " pharmacophores " fixés sur des sucres .

BIBLIOGRAPHIE

=====

- (1) J.-M. Chalet Thèse n° 1583 Université de Genève (1972)
- (2) F. Perret Thèse n° 1668 Université de Genève (1974)
- (3) J.-M. Bourgeois Thèse n° 1562 Université de Genève (1973)
- (4) J. Tronchet Thèse n° CNRS, A.O. 8600 Université de
Besançon (France) (1973)
- (5) D. Schwarzenbach Thèse n° 1785 Université de Genève (1976)
- (6) C. Cottet Thèse n° 1823 Université de Genève (1977)
- (7) R. Graf Thèse n° 1613 Université de Genève (1974)
- (8) G. Aksnes Acta Chem. Scand. 15, 692 (1961)
- (9) J.P. Snyder, H.J. Bestmann Tetr. Lett. 3317 (1970)
- (10) H.I. Zeliger, J.P. Snyder, H.J. Bestmann
Tetr. Lett. 3313 (1970)
- (11) C.J. Devlin, B.J. Walker Tetrah. 28, 3501 (1972)
- (12) G. Wittig, G. Geissler Ann. 580, 44 (1953)
- (13) S. Trippett, D.M. Walker Chem. Comm. 106 (1965)
- (14) M. Schlosser Topics in Stereochem. 5, 1-30 ; Wiley (1970)
- (15) G. Wittig J. Organomet. Chem. 100, 279 (1975)
- (16) H. Pommer Angew. Chem. Int. Ed. 16, 423 (1977)
- (17) E. Vedéjs, K.A.J. Snoble JACS 95, 5778 (1973)
- (18) M. Schlosser, A. Piskala, C. Tarchini, H. Ba Tuong
Chimia 29, 341 (1975)
- (19) N.D. Epiotis Angew. Chem. Int. Ed. 13, 751 (1974)
- (20) B. Giese, J. Schoch, C. Rüchardt Chem. Ber. 111, 1395
(1978)
- (21) R.B. Woodward, R. Hoffmann The Conservation of Orbital
Symmetry A.P. (N.Y.) (1970)

- (22) C. Trindle, J.T. Hwang, F.A. Carey J.O.C. 38, 2664 (1973)
- (23) M. Schlosser, H. Ba Tuong, C. Tarchini Chimia 31, 219
(1977)
- (24) L.D. Bergelson, L.I. Barsukov, M.M. Shemyakin
Tetrah. 23, 2709 (1967)
- (25) B. Giese Angew. Chem. Int.Ed. 16, 125 (1977)
- (26) L.D. Bergelson, M.M. Schemjakin Angew. Chem. Int. Ed.
3, 250 (1964)
- (27) D.M. Brown, G.H. Jones J. Chem. Soc. (C) 249 (1967)
- (28) R.U. Lemieux Adv. Carboh. Chem. 2, 1 (1954)
et Molecular Rearrangement Ed. P. de Mayo
Interscience N.Y. 1964 Vol. 2, p. 739
- (29) H. Ohrui, G.H. Jones, J.G. Moffatt, M.L. Maddox, A.T.
Christensen, S.K. Byram JACS 97, 4602 (1975)
- (30) H. Ohrui, S. Emoto J.O.C. 42, 1951 (1977)
- (31) D. Arigoni, E.L. Eliel Topics in Stereochem. 4, 127-243
(1969)
- (32) J.F. Stoddart Stereochemistry of Carbohydrates
Wiley-Interscience (1971)
- (33) J. Kovar, H.H. Baer Can. J. Chem. 49, 3203 (1971)
- (34) W. Meyer zu Reckendorf Angew. Chem. 79, 151 (1967)
- (35) W. Meyer zu Reckendorf Chem. Ber. 102, 4199 (1969)
- (36) A. Rosenthal, M. Prinzi Can J. Chem. 47, 3941 (1969)
- (37) H.C. Brown, J.H. Brewster, H. Shechter JACS 76, 467 (1954)
- (38) H.C. Brown J.O.C. 22, 439 (1957)
- (39) R.B. Turner, R.H. Garner JACS 80, 1424 (1958)
- (40) M. Scholz, H.-J. Köhler Tetrah. 25, 863 (1969)
- (41) M. Barfield, R. Spear, S. Sternhell Chem. Rev. 76, 595
(1976)
- (42) G.P. Newsoroff, S. Sternhell Tetr. Lett. 6117 (1968)
- (43) Y.A. Zhdanov Adv. Carboh. Chem Bioch. 27, 227-99 (1972)
- (44) A.J. Speziale, D.E. Bissing JACS 85, 3878 (1963)
- (45) L. Rüchardt, P. Panse, S. Eichler Chem. Ber. 100, 1144
(1967)
- (46) P. Frøyen Acta Chem. Scand. 26, 2163 (1972)
- (47) R.J. Abraham, L.D. Hall, L. Hough, K.A. McLaughlan
J. Chem. Soc. 3699 (1962)

- (48) J.M.J. Tronchet, T. Nguyen Xuan Carboh. Res. sous presse
- (49) G.J. Karabatsos, D.J. Fenoglio Topics in Stereochem. 167-203 (1970)
- (50) J.P. Lowe Prog. Phys. Org. Chem. 6, 1-80 (1968)
- (51) R.J. Abraham, J.A. Pople Mol. Phys. 3, 609 (1960)
- (52) S.S. butcher, E.B. Wilson Jr. J. Chem. Phys. 40, 1671 (1964)
- (53) E.W. Garbisch JACS 86, 5561 (1964)
- (54) J.M.J. Tronchet, b. Baehler Helv. Chim. Acta 54, 546 (1971)
- (55) R.L. Erskine, E.S. Waight J. Chem. Soc. 3425 (1960)
- (56) J.E. Baldwin J.O.C. 30, 2423 (1965)
- (57) W.P. Hayes, C.J. Timmons Spectroch. Acta 24A, 323 (1968)
- (58) D.D. Faulk, A. Fry J.O.C. 35, 364 (1970)
- (59) P. Baas, H. Cerfontain Tetrah. 33, 1509 (1977)
- (60) R. Barlet, M. Montagne, P. Arnaud Spectroch. Acta 25A, 1081 (1969)
- (61) J.M.J. Tronchet, D. Martin Résultats non publiés
- (62) K.A.O. Starzewki, H.Bock JACS 98, 8486 (1976)
- (63) K.A.O. Starzewki, H. Bock, H. Dieck
Angew. Chem. Int. Ed. 14, 173 (1975)
- (64) G. Büchi, H. Wüest Helv. Chim. Acta 54, 1767 (1971)
- (65) E. Vedejs Tetr. Lett. 1359 (1975)
- (66) F. Ramirez, S. Dershowitz J.O.C. 22, 41 (1957)
- (67) S. Trippett, D.M. walker Chem. Ind. 202 (1960)
- (68) S. Trippett, D.M. Walker J. Chem. Soc. 1266 (1961)
- (69) S. Trippett, D.M. Walker J. Chem. Soc. 3874 (1959)
- (70) J.M.J. Tronchet, B. Baehler, H. Eder, W. Le-Hong, F. Perret, J. Poncet, J.-B. Zumwald Helv. Chim. Acta 56, 1310 (1973)
- (71) A.B. Foster, W.G. Overend J. Chem. Soc. 680 (1951)
- (72) b.M. Kapur, h. Allgeier Helv. Chim. Acta 51, 89 (1968)
- (73) J.M.J. Tronchet, B. Gentile, J. Uhja, G. Moret, D. Schwarzenbach, F. Barbalat, J. Tronchet
Carboh. Res. 52, 87 (1977)
- (74) P.A. Grieco Synthesis 67 (1975)

- (75) R.L. Hanson, H.A. Lardy, S.M. Kupchan Science 168, 378
(1970)
- (76) S.M. Kupchan, D.C. Fessler, M.A. Eakin, T.J. Giacobbe
Science 168, 376 (1970)
- (77) C.H. Smith, J. Lerner, A.M. Thomas, S.M. Kupchan
bioch. Bioph. Acta 276, 94 (1972)
- (78) A. Rosowsky, N. Papathanasopoulos, H. Lazarus, G.E.
Foley, E.J. Modest J. Med. Chem. 17, 672 (1974)
- (79) G.E. Foley, E.F. Barell, R.A. Adams, H. Lazarus
Exp. Cell. Res. 57, 129 (1969)
- (80) I.H. Hall, K.-H. Lee, E.C. Mar, C.O. Starnes
J. Med Chem. 20, 333 (1977)
- (81) S.M. Kupchan, T.J. Giacobbe, I.S. Krull, A.M. Thomas,
M.A. Eakin, D.C. Fessler J.O.C. 35, 3539
(1970)
- (82) G.A. Howie, I.K. Stamos, J.M. Cassady
J. Med. Chem. 19, 309 (1976)
- (83) G.A. Howie, P.E. Manni, J.M. Cassady
J. Med. Chem. 17, 840 (1974)
- (84) P.A. Grieco, J.A. Noguez, Y. Masaki, K. Hiroi, M.
Nishizawa J. Med. Chem. 20, 71 (1977)
- (85) F. Dickens, J. Cooke Brit. J. Cancer 19, 404 (1965)
- (86) J. Bryan Jones, J.M. Young J. Med. Chem. 11, 1176 (1968)
- (87) H.W. Moore Science 197, 527 (1977)
- (88) N. Tanaka, H. Ogata, K. Ushiyama, H. Ono Jap. J.
Antibiotics 24, 222 (1971)
- (89) R.G.F. Giles, G.H.P. Roos Tetr. Lett. 3093 (1977)
- (90) H. Nishimura, M. Mayama, Y. Komatsu, H. Kato, N.
Shimaoka, Y. Tanaka J. Antibiot. Ser. A 17, 148 (1964)
- (91) E.F. Elstner, R.J. Suhadolnik Biochemistry 11, 2578
(1972)
- (92) E.F. Elstner, R.J. Suhadolnik Biochemistry 10, 3608
(1971)
- (93) J.H. Birkinshaw, M.G. Kalyanpur, C.E. Stickings
Bioch. J. 86, 237 (1963)

- (94) E.F. Elstner, D.M. Carnes, R.J. Suhadolnik, G.P. Kreish-
-man, M.P. Schweizer, R.K. Robbins
Biochemistry 12, 4992 (1973)
- (95) P. Singh, S.M. Weinreb Tetrah. 32, 2379 (1976)
- (96) G. Doyle, Daves, C.C. Cheng Progr. in Med. Chem.
13, 314 (1976)
- (97) R.J. Suhadolnik Nucleoside Antibiotics Chap. 11
p.393-404 Wiley-Interscience (1970)
- (98) R. Nishimura Fr. Pat. M2751, (1964)
C.A. 62, 2675b (1967)
- (99) K.R. Darnall, L.B. Townsend, R.K. Robins
Proc. Nat. Acad. Sci. U.S. 57, 548 (1967)
- (100) L.B. Townsend, R.K. Robins J. Heterocycl. Chem.
6, 459 (1969)
- (101) G. Trummelitz, G.B. Repke, J.G. Moffatt J.O.C. 40, 3352
(1975)
- (102) G. Just, S. Kim Tetr. Lett. 1063 (1976)
- (103) G. Just, G.P. Donnini Can. J. Chem. 55, 2998 (1977)
- (104) G. Just, M.-I. Lim Can. J. Chem. 55, 2993 (1977)
- (105) S. Hanessian, A.G. Pernet Adv. in Carboh. Chem. Bioch.
33, 111-188 (1976)
- (106) G. Trummelitz, J.G. Moffatt J.O.C. 38, 1841 (1973)
- (107) L. Kalvoda, J. Farkas, F. Sorm Tetr. Lett. 2297 (1970)
- (108) L. Kalvoda J. Carboh. Nucléos. Nucléot. 3, 47 (1976)
- (109) T. Sato, R. Ito, Y. Hayakuwa, R. Noyori
Tetrah. Lett. 1829 (1978)
- (110) J.-G. Buchanan, M.E. Chacon, A-R. Edgar, R.J. Hutchi-
-son, C.T. Shanks, A. Stobic, R.H. Wight-
-man Int. Symp. Carboh. Chem. London (1978)
Summary of papers B 34 , p. 143
- (111) R. Noyori, T. Sato, Y. Hayakawa JACS 100, 2561 (1978)
- (112) E. Hedaya, S. Theodoropoulos Tetrah. 24, 2241 (1968)
- (113) R.E. Harmon, G. Wellman, S.K. Gupta Carboh. Res.
11, 574 (1969)
- (114) R.E. Harmon, G. Wellman, S.K. Gupta Carboh. Res.
14, 123 (1974)

- (115) H. Zinner, E. Willenburg, G. Kembarz Chem. Ber.
92, 1614 (1959)
- (116) P.O. Tawney, R.H. Snyder, C.E. Bryan, R.P. Conger,
F.S. Dovell, R.J. Kelly, C.H. Stiteler
J.O.C. 25, 56 (1960)
- (116) J.M. Venditti, R.K. Johnson dans Recent Results in
Cancer Research. Antitumor Antibiotics
Springer-Verlag , p. 49-57 (1978)
- (118) J.P. Douros dans Recent Results in Cancer Research.
Antitumor Antibiotics Springer-Verlag p. 33-48
(1978)
- (119) W.A. Szarek, A. Zamojski, A.R. Gibson, D.M. Vyas,
J.K.W. Jones Can. J. Chem. 54, 3783 (1976)
- (120) O.T. Schmidt Meth. in Carboh. Chem. II, 319; A.P. (1963)
- (121) A.M. Sepulchre, A. Gateau, G. Lukacs, G. Vass, S.D.
Gero Tetr. Lett. 3945 (1972)
- (122) A.M. Sepulchre, A. Gateau, G. Vass, S.D. Gero
Biochimie 55, 613 (1973)
- (123) D.S. Thyagarajan Mechanisms in Molecular Migrations
Vol. 1-3 Wiley-Interscience (1971)
- (124) P. de Mayo Molecular Rearrangements Interscience (1963)
- (125) G. Klopman The Generalized Perturbation Theory of
Chemical Reactivity and its Application
p. 57-163 Wiley (1974)
- (126) G.B. Gill, M.R. Willis Pericyclic Reactions
Chapman & Hall (1974)
- (127) R.E. Lehr, A.P. Marchand Pericyclic Réactions I
p. 1-51 A.P. (1977)
- (128) C.W. Spangler Chem. Rev. 76, 187 (1976)
- (129) J.A. Altmann, D.S. Tee, K. Yates JACS 98, 7132 (1976)
- (130) A.C. Bingham, M.J.S. Dewar JACS 97, 1265 (1975)
- (131) J.R. de Dobbelaere, J.M.F. van Dijk, J.-W. de Haan
JACS 99, 392 (1977)
- (132) M.G. Evans, E. Warhurst Trans. Farad. Soc. 34, 614 (1938)
- (133) M.G. Evans Trans. Farad. Soc. 35, 824 (1939)
- (134) M.J.S. Dewar Angew. Chem. Int. Ed. 10, 761 (1971)

- (135) R.E. Zimmermann Acc. Chem. Res. 4, 272 (1971)
- (136) M.J.S. Dewar, R.C. Dougherty The PMO Theory of Organic Chemistry Plenum (1975)
- (137) A. Liberles Introduction to Theoretical Organic Chemistry Chap. 12 , p. 318 Mac Millan (1968)
- (138) March Adv. Organic Chemistry. Reactions, Mechanism and Structure Chap. 17, p. 727 McGraw-Hill (1968)
- (139) J.C. Scheer, E.L. Kcoyman, F.L.J. Sixma Rec. Trav. Chim. Pays-Bas 82, 1123 (1963)
- (140) A.C. Cope, T.T. Foster, P.H. Toowle JACS 71, 3729 (1949)
- (141) A.C. Cope, E.R. Thrumbull Org. React. 11. 361 (1960)
- (142) C.A. Kingsbury, D.J. Cram JACS 82, 1810 (1960)
- (143) S. Oae, K. Tsujihara, N. Furukava Tetr. Lett. 2663 (1970)
- (144) S. Oae Tetrah. 33, 2359 (1977)
- (145) C.D. Hurd, M.A. Pollack J.O.C. 3, 550 (1938)
- (146) R.M. Roberts, R.W. Greene, R.G. Landolt, E.W. Heyer JACS 87, 2282 (1965)
- (147) R.M. Roberts, R.G. Landolt, R.N. Greene, F.W. Heyer JACS 89, 1404 (1967)
- (148) R.M. Roberts, R.G. Landolt, R.N. Greene, E.W. Heyer JACS 89, 1404 (1967)
- (149) R.M. Roberts, R.G. Landolt JACS 87, 2281 (1965)
- (150) D.E. McGreer, N.W.K. Chiu Can. J. Chem. 46, 2217 (1968)
- (151) R. Bloch, P. LePerchec, F. Ronessac, J.M. Lonia Tetrah. 24, 5971 (1968)
- (152) W. Oppolzer, V. Snieckus Angew. Chem. Int. Ed. 17, 476 (1978)
- (153) J.M. Watson, J.-L. Irvine, R.M. Roberts JACS 95, 3348 (1973)
- (154) G. Uhloff Tetr. Lett. 10 (1960)
- (155) G. Uhloff, J. Osiecki, L. Djerassi Chem Ber. 95, 1456 (1962)
- (156) D.E. McGreer, N.W.K. Chiu Can. J. Chem. 46, 2225 (1968)
- (157) J.K. Crandall, J.P. Arrington, J. Hen JACS 89, 6208 (1967)

- (158) H.L. Goering, M.M. Pombo JACS 82, 2515 (1960)
- (159) H.L. Goering, R.W. Thies JACS 90, 2967 et 2968 (1968)
- (160) E. Allenstein, V. Beyl Chem Ber. 100, 3551 (1967)
- (161) E.A. Noe, M. Raban JACS 97, 5811 (1975)
- (162) M.J.S. Dewar, G.P. Ford JACS 99, 8343 (1977)
- (163) M.J.S. Dewar, C. Doubleday JACS 100, 4935 (1978)
- (164) R. Huisgen Angew. Chem. 75, 604, 742 (1963)
- (165) R. Huisgen J.O.C. 33, 2291 (1968)
- (166) R. Huisgen J.O.C. 41, 403 (1976)
- (167) R.A. Firestone J.O.C. 33, 2285 (1968)
- (168) R.A. Firestone Tetrah. 33, 3009 (1977)
- (169) T. Kauffmann Angew. Chem. Int. Ed. 13, 627 (1974)
- (170) J.W. Linnett JACS 83, 2643 (1961)
- (171) R. Sustmann Tetr. Lett. 963 (1974)
- (172) R. Huisgen, R. Sustmann, K. Bunge Chem. Ber. 105, 1324
(1972)
- (173) E.F. Hayes, A.K.W. Siu JACS 93, 2090 (1971)
- (174) P.K. Kadaba, T.F. Coltrani J. Het. Chem. 6, 829 (1969)
- (175) E. Stephan, L. Vo-Quang, Y. Vo-Quang
Bull. Soc. Chim. Fr. 1793 (1975)
- (176) E. Stephan Tetrah. 31, 1623 (1975)
- (177) J. Bastide, N. El Ghandour, O. Henri-Rousseau
Bull. Soc. Chim. Fr. 2290 (1973)
- (178) J. Bastide, O. Henri-Rousseau Bull. Soc. Chim. Fr.
2294 (1973)
- (179) J. Bastide, O. Henri-Rousseau, L. Aspart-Pascot
Tetrah. 30, 3355 (1974)
- (180) R. Sustmann Tetr. Lett. 2717 (1971)
- (181) R. Sustmann Tetr. Lett. 2721 (1971)
- (182) K.N. Houk JACS 94, 8953 (1972)
- (183) J. Bastide, N. El Ghandour, O. Henri-Rousseau
Tetr. Lett. 4225 (1972)
- (184) K.N. Houk, J. Sims, R.E. Duke, R.W. Strozier, J.K.
George JACS 95, 7287 (1973)
- (185) K.N. Houk, J. Sims, C.R. Watts, L. Luskus
JACS 95, 7301 (1973)
- (186) F. Caramella, R. Wells Ghandour, J.A. Hall, C. Gray De-
-ville, K.N. Houk JACS 99, 385 (1977)
- (187) J. Geitner, R. Huisgen, R. Sustmann Tetr. Lett. 881 (1977)

- (188) K. Sustmann, E. Wenning, K. Huisgen
Tetr. Lett. 877 (1977)
- (189) S.H. Groen, J.F. Arens Recl. Trav. Chim. 8J, 879 (1961)
- (190) R. Grée, F. Tonnard, K. Carrié Tetr. Lett. 135 (1974)
- (191) G. Leroy, M. Sana Tetr. 31, 2091 (1975)
- (192) G. Leroy, M. Sana Tetr. 32, 709 (1976)
- (193) G. Leroy, M.-T. Nguyen, M. Sana Tetr. 32, 1529 (1976)
- (194) G. Leroy, M.-T. Nguyen, M. Sana Tetr. 34, 2459 (1978)
- (195) G. Leroy, M. Sana Tetr. 32, 1379 (1976)
- (196) S.D. Andrews, A.C. Day, A.N. McDonald
J. Chem. Soc. (C) 787 (1969)
- (197) A. Rosenthal, K. Dooley Carboh. Res. 52, 79 (1976)
- (198) S.J. Rettig, J. Trotter Can. J. Chem. 55, 1454 (1977)
- (199) J.M.J. Tronchet, B. Gentile, J. Tronchet
Helv. Chem. Acta 58, 1817 (1975)
- (200) J.M.J. Tronchet, B. Gentile, E. Mihaly VIIth Int.
Symp. on Carboh. Chem. Bratislava (1974);
Résumé des communications p.66
- (201) P.G. Gassman, W.J. Greenlee Org. Synth. 53, 38 (1973)
- (202) H. Meier, K.-P. Zeller Angew. Chem. Int. Ed. 16, 835
(1977)
- (203) E.B. Klunder, R.W. Carr JACS 95, 7386 (1973)
- (204) P.S. Engel, Lan Shen Can J. Chem. 52, 4040 (1974)
- (205) D.H. White, P.B. Condit, K.G. Bergman JACS 94, 1348 (1972)
- (206) D.F. Eaton, R.G. Bergman, G.S. Hammond JACS 94, 1351 (1972)
- (207) E.B. Klunder, R.W. Carr Chem. Comm. 742 (1971)
- (208) P.B. Condit, K.G. Bergman Chem. Comm. 4 (1971)
- (209) C.G. Overberger, K.E. Zangaro, K.E.K. Winter, J.-P.
Anselme J.O.C. 36, 975 (1971)
- (210) E.L. Allred, K.L. Smith JACS 91, 6766 (1969)
- (211) K. Moore, A. Mishra, K.J. Crawford
Can. J. Chem. 46, 3305 (1968)
- (212) T.V. Van Auken, K.L. Kinehart JACS 84, 3736 (1962)
- (213) M. Schneider, A. Erben, I. Merz Chem. 106, 1271 (1973)
- (214) J.-M. Bourgeois Helv. Chim. Acta 58, 363 (1975)
- (215) W. Ried, P. Stahlhofen Chem. Ber. 90, 815 (1957)
- (216) O. Hideg, K. Hideg Acta Chim. (Bud.) 63, 463 (1971)
C.A. 75, 49044e (1972)

- (217) A. Levai, R. Boguar Acta Chim. Acad Sci, Hung. 88, 293
(1976); C.A. 85, 94331 (1976)
- (218) V.A. Lhuiguk, L.S. Borodulya Ukr. Khim. Zh. 35, 1178
(1969); C.A. 72, 66911r (1970)
- (219) L.K. Mushkalo, Z.I. Lanovaya Ukr. Khim. Zh. 21, 631
(1955); C.A. 50, 14783a
- (220) G. Cantatorre, A. Bonvicini Chim. Ind. (Milan)
54, 980 (1972); C.A. 78, 97614z (1973)
- (221) K. Hideg, D. Lloyd J. Chem. Soc. (C) 3441 (1971)
- (222) O.H. Hankovsky, K. Hideg, D. Lloyd
J.C.S. Perkin I 1619 (1974)
- (223) R.F. Nutt, M.J. Dickinson, F.W. Holly, E. Walton
J.D.C. 33, 1789 (1968)
- (224) F. Rachidzadeh Thèse n° 1877 Université de Genève (1978)
- (225) J.M.J. Tronchet, F. Rachidzadeh, J. Tronchet
Helv. Chim. Acta 57, 65 (1974)
- (226) E.H. Cordes, W.P. Jencks JACS 84, 832 (1962)
- (227) E.H. Cordes, W.P. Jencks JACS 85, 2843 (1963)
- (228) K. Koehler, W. Sandstrom, E.H. Cordes JACS 86, 2413 (1964)
- (229) R.L. Reeves J.O.C. 30, 3129 (1965)
- (230) W. Bruyneel, J.J. Lharette, E. De Hoffmann
JACS 88, 3808 (1966)
- (231) J. Hine, J.L. Craig, J.G. Underwood II, F.A. Via
JACS 92, 5194 (1970)
- (232) A. Mesli bull. Soc. Chim. Fr. 1745 (1975)
- (233) H. Hoeksema, G. Slomp, E.E. van Tamelen Tetr. Lett.
1787 (1964)
- (234) H. Yüntsen, K. Ohkuma, Y. Ishii, H. Yonehara
J. Antibiotics (Tokyo) 7A, 195 (1956)
- (235) S. Moncada, R. Gryglewski, S. Bunting, J.R. Vane
Nature 263, 663 (1976)
- (236) R.A. Johnson, F.H. Lincoln, J.L. Thomson, E.J. Niday,
S.A. Mizesak, U. Axen JACS 99, 41d2 (1977)
- (237) S.N. Rosenthal, J.H. Fendler Adv. in Phys. Org. Chem.
13, 279-424 (1976)
- (238) R.J. Ferrier Adv. in Carboh. Chem. bioch. 2, 87 (1965)

- (239) R.J. Ferrier Adv. in Carboh. Chem. Bioch. 24, 199 (1969)
- (240) J. Kiss Adv. in Carboh. Chem. Bioch. 29, 229 (1974)
- (241) W.L. Jorgensen, L. Salem The Organic Chemist's Book
of Orbitals A.P. (1973) p. 42-3
- (242) E.F. Mooney Ann. Rev. of NMR Spectr. Vol. 2 , 153-218
A.P. (1969)
- (243) K. Hatada, K. Nagata, H. Yuki Bull. Chem. Soc. Jap.
43, 3195 (1970)
- (244) K. Hatada, K. Nagata, H. Yuki Bull. Chem. Soc. Jap.
43, 3267 (1970)
- (245) J.M.J. Tronchet, C. Cottet, B. Gentile, E. Mihaly, J.-B.
Zumwald Helv. Chim. Acta 56, 1802 (1973)
- (246) B. Gentile Résultats non publiés
- (247) T.D. Inch, P. Rich Carboh. Res. 6, 244 (1968)
- (248) H. Weidmann, H. Schwarz Monatsh. für Chem. 103, 218
(1972)
- (249) F.L. Scott, J.C. Kiordan, A.F. Hegarty Tetr. Lett.
537 (1963)
- (250) J.F.W. McOmie Protective Groups in Organic Chemistry
p. 104-106 Plenum Press (1973)
- (251) R.K. Ness, H.G. Fletcher J.O.C. 28, 435 (1963)
- (252) E.E. Leutzing, R.K. Robins, L.B. Townsend
Tetr. Lett. 4475 (1968)
- (253) G.P. Moss, C.B. Heese, K. Schofield, R. Shapiro,
L. Todd J. Chem. Soc. 1149 (1963)
- (254) P.N. Preston Chem. Rev. 74, 279 (1974)
- (255) L.B. Townsend, G.R. Revankar Chem. Rev. 70, 389 (1970)
- (256) T.C. Bruice, S. Benkovic Bioorganic Mechanisms Vol. I
p. 1-211 Benjamin (1966)

TABLE DES MATIERES

I.	Introduction générale	1
II.	Réactions de Wittig d'ylides stables sur des céto--- et aldéhydosucres. Epimérisation, contrôles orbitalaire et stérique en relation avec le mécanisme de la réaction	3
II. 1.	Introduction	9
II. 1.1.	Généralités	9
II. 1.2.	Les ylides, leur nature et leur réactivité ...	9
II. 1.3.	Le mécanisme classique de la réaction de Wittig	11
II. 1.4.	Un mécanisme remis en question ?	12
II. 1.5.	Les ylides stabilisés et le mécanisme de la réaction de Wittig	15
II. 1.6.	Le phénomène d'épimérisation en chimie des sucres	17
II. 1.7.	Le phénomène d'épimérisation pendant la réaction de Wittig	20
II. 2.	La réaction des cétosucres <u>I</u> et <u>II</u> avec des ylides stables carbonylés	27
II. 2.1.	Généralités	27
II. 2.2.	Exposé des résultats	27
II. 2.2.1.	Principe de la technique utilisée	27
II. 2.3.	Discussion des résultats	31
II. 2.3.1.	Observations concernant la réaction de Wittig	31
II. 2.3.2.	Configuration et conformation des sucres carbonylés à double liaison conjuguée juxtacyclique	35
II. 2.3.3.	Spectres de r.m.n. du ¹³ C des dérivés carbonylés conjugués	39
II. 3.	La réaction d'aldéhydosucres avec 1'(acétyl)-- et 1'(éthoxycarbonyl)méthylènetriphénylphos- -phorane	42
II. 3.1.	Généralités	42

II. 3.2.	Exposé des résultats	42
II. 3.2.1.	Principe de la technique utilisée	42
II. 3.2.2.	Réaction de 1'(acétyl)méthylènetriphényl- -phosphorane : résultats obtenus	42
II. 3.2.3.	Réaction de 1'(éthoxycarbonyl)méthylène- -tri-phénylphosphorane : résultats obtenus ...	44
II. 3.3.	Discussion des résultats	45
II. 3.3.1.	Observations concernant la réaction de Wittig (cas de 1'(acétyl)méthylènetriphényl- -phosphorane	45
II. 3.3.2.	Configuration et conformation des sucres carbonylés dérivés d'aldéhydes	50
II. 4.	La réaction des ylides stabilisés : son contrôle et le mécanisme de l'épimérisation .	58
II. 4.1.	Généralités	58
II. 4.2.	Stéréosélectivité en chimie des sucres	59
II. 4.3.	Le contrôle de la formation de l'isomère de configuration $\underline{Z}$ (aldéhydoses)	60
II. 4.4.	Le mécanisme d'épimérisation avec des ylides stables carbonylés, appliqué aux aldéhydo- -sucres	62
II. 4.5.	Le mécanisme appliqué aux céto-sucres	66
II. 4.6.	Le mécanisme appliqué aux ylides partielle- -ment stabilisés	67
	PARTIE EXPERIMENTALE	69
III.	Méthinologues de C-glycosides : certains analogues de la showdomycine et leurs propriétés antitumorales	97
III. 1.	Introduction	
III. 1.1.	Les composés à carbonyle conjugué naturels et synthétiques et leur pouvoir alkylant	100
III. 1.2.	Maléimides d'origine naturelle	103
III. 1.3.	La showdomycine	104
III. 1.4.	Synthèse de la showdomycine et de ses analogues	105

III. 2.	Résultats obtenus	107
III. 2.1.	Conditions expérimentales	107
III. 2.2.	Nature des aldéhydosucres	107
III. 2.3.	Synthèse des ylides succinimidinylidène- -triphénylphosphoranes	107
III. 2.4.	Résultats obtenus et propriétés chimiques des analogues de la showdomycine	109
III. 2.5.	Conformation de ces méthinologues de C-glycosides	112
III. 2.6.	Propriétés antitumorales de quelques produits testés par le N . C . I . (National Cancer Institut)	114
	PARTIE EXPERIMENTALE	121
IV.	Synthèse de quelques produits de départ ...	133
IV. 1.	Introduction	134
	PARTIE EXPERIMENTALE	135
V.	Etude cinétique d'un exceptionnel réarrangement sigmatropique /1,5/ d'énones; déconjugaison et isomérisation "cis-trans"	141
V. 1.	Introduction	143
V. 1.1.	Généralités	143
V. 1.2.	Les réactions concertées	143
V. 1.3.	Les réactions sigmatropiques	143
V. 1.4.	Le réarrangement sigmatropique de systèmes ayant une des extrémités non chirale ou procirale	146
V. 1.5.	Le réarrangement " anormal " de Claisen et les réactions homosigmatropiques	148
V. 1.6.	Effet des substituants sur la vitesse d'une réaction homosigmatropique	151
V. 1.7.	Le réarrangement sigmatropique de systèmes à carbonyle conjugué	152
V. 2.	Résultats obtenus	155

V. 2.1.	Introduction	155
V. 2.2.	Réarrangements d'énones à double liaison juxtacyclique	156
V. 2.3.	Certains composés qui ne se réarrangent pas et leurs spectres de r.m.n. du ^{13}C ...	161
V. 2.4.	Déconjugaison et isomérisation "cis-trans" d'énones dérivées d'aldéhydosucres, et effets des solvants	164
V. 2.4.1.	Le réarrangement sigmatropique	166
V. 3.	Réactions sigmatropiques calculées par MINDO/3	173
	PARTIE EXPERIMENTALE	178
VI.	Synthèse de spirosucres par cycloaddition dipolaire-1,3 du diazométhane ; premier exemple de l'effet de la configuration sur la régiosélectivité d'une cycloaddi- -tion	181
VI. 1.	Considérations théoriques	184
VI. 1.1.	Introduction	184
VI. 1.2.	La nature des dipôles	185
VI. 1.3.	Les réactions de cycloaddition dipolaires- -1,3 : réaction concertée ou diradicalaire	186
VI. 1.4.	La cycloaddition dipolaire-1,3 et les orbitales frontières	189
VI. 1.5.	Les orbitales frontières et la réactivité du diazométhane	191
VI. 1.6.	Les effets orbitaux secondaires et les effets stériques	192
VI. 1.7.	Diastéréosélectivité et régiosélectivité .	195
VI. 1.7.1.	Diastéréosélectivité	195
VI. 1.7.2.	Régiosélectivité	195
VI. 1.7.3.	Pyrazolines à orientation " normale " ou " anormale "	195
VI. 1.8.	Cycloaddition du diazométhane et calculs ab initio	197

VI. 2.	Résultats et discussions	199
VI. 2.1.	Introduction	199
VI. 2.2.	Les sucres dipolarophiles utilisés	199
VI. 2.3.	Les dipolarophiles $\underline{\underline{Z}}$ <u>D-ribo</u> et leur réaction avec le diazométhane	199
VI. 2.4.	La réaction des isomères $\underline{\underline{Z}}$ et le problème de la diastéréosélectivité (addition exo et endo)	205
VI. 2.5.	Les dipolarophiles $\underline{\underline{E}}$ <u>D-ribo</u> et leur réaction avec le diazométhane	209
VI. 2.6.	Les dipolarophiles $\underline{\underline{E}}$ et $\underline{\underline{Z}}$ <u>D-xylo</u> et <u>D-glycéro</u> et leur réaction avec le diazométhane	212
VI. 2.7.	La constante de couplage $J_{4,5}$ et la conformation des dipolarophiles en relation avec la réactivité et la régiosélectivité	213
VI. 2.8.	La réaction des isomères <u>D-ribo</u> de configuration $\underline{\underline{E}}$ et le contrôle stérique par le substituant	215
VI. 2.9.	Synthèse du spirosucre <u>54</u> dideutérié en C-5'	216
VI. 2.10.	Quelques spectres de carbone-13 de spiropyrazolines	217
VI. 3.	Décomposition photochimique d'une pyrazoline	219
VI. 3.1.	Généralités	219
VI. 3.2.	Synthèse d'un spirocyclopropane	220
VI. 4.	Synthèse du composé <u>67</u> par isomérisation de <u>54</u> en milieu acide	221
	PARTIE EXPERIMENTALE	222
VII.	Synthèse stéréosélective de spirohété- -rocycles à cinq et sept atomes par cyclisation de binucléophiles	235
VII. 1.	Généralités	238

VII. 2.	La diastéréospécificité de ces réactions en chimie des sucres	238
VII. 3.	Réaction des binucléophiles sur la cétone <u>I</u>	239
VII. 4.	Réactions des binucléophiles sur l'énone <u>2</u>	242
VII. 5.	Les réarrangements	243
VII. 6.	Mécanisme de la réaction	246
VII. 7.	Réarrangement en milieu basique ou rôle du sulfate de magnésium	248
VII. 8.	Spectres de ^{13}C de quelques composés	249
VII. 9.	Les spirosucres et la conformation du cycle dioxolanne fixé en C-4	250
	PARTIE EXPERIMENTALE	252
VIII.	Propriétés d'acétals d'énol à insaturation intra--- et juxtacyclique, et réactivité particulière d'aldéhydes conjugués de ce type	267
VIII. 1.	Généralités	270
VIII. 2.	Préparation des acétals d'énol	272
VIII. 3.	Réactivité des aldéhydes acétals d'énol conjugués	274
VIII. 4.	Réactivité et stabilité des acétals d'énol	275
VIII. 5.	Spectres de r.m.n. de ^{13}C de certains acétals d'énol à double liaison intra- -cyclique et juxtacyclique	281
VIII. 5.1.	Acétals d'énol peu perturbés	281
VIII. 5.2.	Acétals d'énol perturbés	282
VIII. 5.3.	Acétals d'énol conjugués	282
VIII. 6.	Les benzimidazoles et analogues	284
	PARTIE EXPERIMENTALE	285
IX.	RESUME ET CONCLUSIONS	295
	BIBLIOGRAPHIE	

